

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 10-182465

(43) Date of publication of application : 07.07.1998

---

(51) Int.Cl.

A61K 31/557

// C07C405/00

---

(21) Application number : 09-365946

(71) Applicant : ALCON LAB INC

(22) Date of filing : 24.12.1997

(72) Inventor : BISHOP JOHN E  
DESGANTIS JR LOUIS  
SALLEE VERNEY L  
PETER G CLINKO  
ZINKE PAUL W

---

(30) Priority

Priority number : 93 101598 Priority date : 03.08.1993 Priority country : US

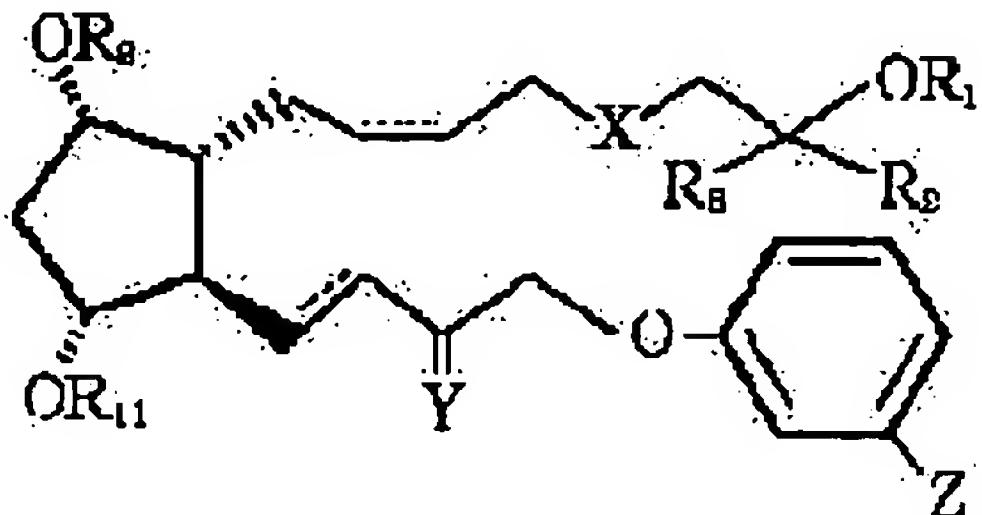
---

## (54) TOPICAL OPHTHALMIC PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING GLAUCOMA AND OCULAR HYPERTENSION

### (57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition capable of manifesting excellent lowering of the intraocular tension without causing remarkable adverse side effects by making the composition include a specific compound therein.

SOLUTION: This composition contains a therapeutically effective amount of a compound represented by the formula [R1 is H, a 1-12C alkyl, a 1-12C acyl, a 3-8C cycloalkyl, etc.; R2 and R3 are each H or a 1-5C alkyl; X is O, S or CH2; the overlapped part of the solid line and the broken line is a single bond or a cis-trans double bond for an  $\alpha$  chain (upper chain) and a single bond or a trans double bond for an  $\omega$  chain (lower chain); R9 and R11 are each H, a 1-10C alkyl or a 1-10C acyl; Y is O, H, OR15 (R15 is H or a 1-10C alkyl), etc.; Z is Cl or CF3], preferably selected from 3-oxacloprosteno, 13,14- dihydrofluprosteno and



pharmaceutically permissible esters and salts thereof. The concentration of the compound is preferably about 0.00003 to about 3wt.%.

---

#### LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 26.07.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3650258

[Date of registration] 25.02.2005

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-182465

(43)公開日 平成10年(1998)7月7日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
A 61 K 31/557  
// C 07 C 405/00

識別記号  
A B L  
5 0 3

F I  
A 61 K 31/557  
C 07 C 405/00

A B L  
5 0 3 M

審査請求 未請求 請求項の数26 FD (全 25 頁)

(21)出願番号 特願平9-365946  
(62)分割の表示 特願平6-202705の分割  
(22)出願日 平成6年(1994)8月3日  
(31)優先権主張番号 101598  
(32)優先日 1993年8月3日  
(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 591044289  
アルコン ラボラトリーズ インコーポレイテッド  
ALCON LABORATORIES,  
INCORPORATED  
アメリカ合衆国 76134 テキサス州、フ  
ォート ウアース、サウス フリーウェイ  
6201  
(72)発明者 ジョン イー. ビショップ  
アメリカ合衆国 01450 マサチューセッ  
ツ州、グローテン、タウンセンド ロード  
878  
(74)代理人 弁理士 西川 繁明

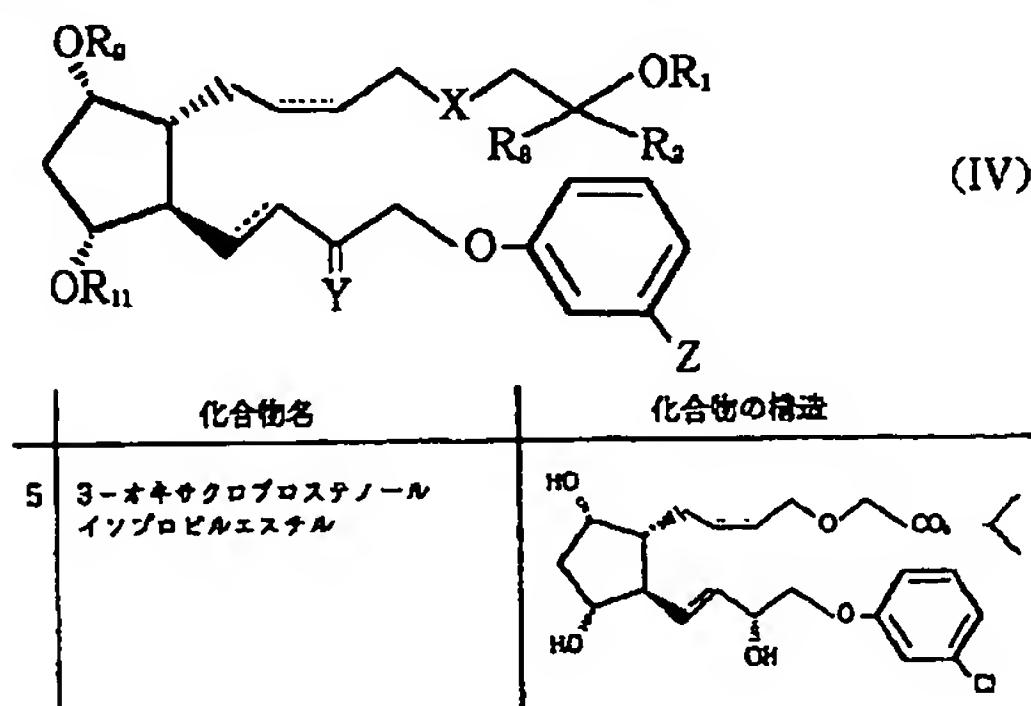
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 緑内障及び高眼圧治療用局所眼薬組成物

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 緑内障及び高眼圧の治療用の局所眼薬組成物  
を提供すること。

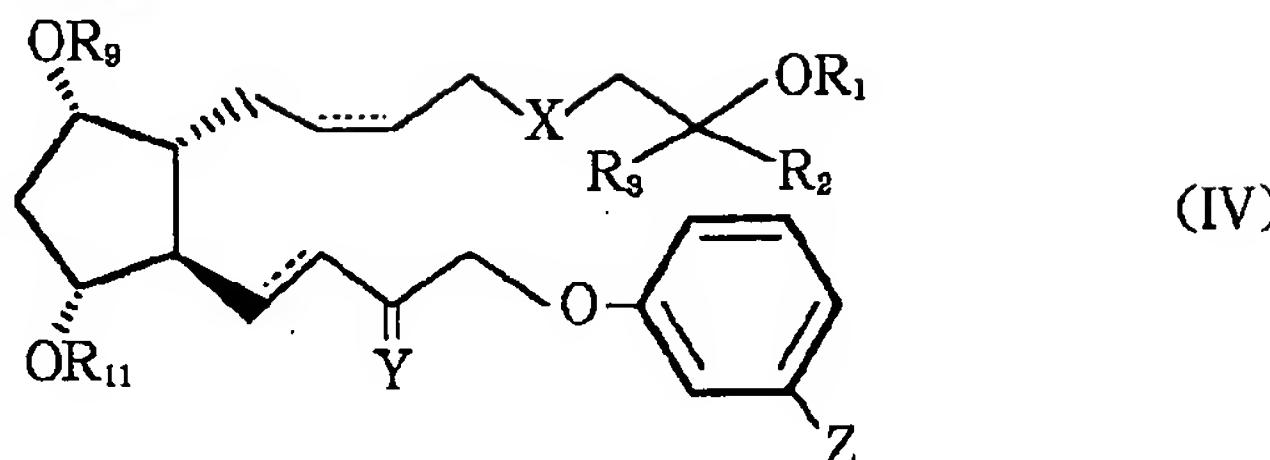
【解決手段】 治療学的に有効量の一般式IV、例えば  
式5



の化合物を含有する緑内障及び高眼圧治療用の局所眼薬  
組成物。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 治療学的に有効量の式(IV)：



〔式中、

$R_1 = H, C_1 \sim C_{12}$ の直鎖状または分岐状アルキル基、 $C_1 \sim C_{12}$ の直鎖状または分枝状アシル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、カチオン性塩類、または薬学的に許容しうるアミン類； $R_2, R_3 = H$ 、または $C_1 \sim C_5$ の直鎖状または分枝状アルキル基、あるいは $R_2$ 及び $R_3$ は、ひとまとめにしてOを表わしてもよい； $X = O, S$ または $CH_2$ ；実線と破線の重複部分は、アルファ鎖(上鎖)に関しては、単結合、あるいはシスまたはトランス二重結合、オメガ鎖(下鎖)に関しては、単結合またはトランス二重結合のいずれかの組み合せを表わす； $R_9 = H, C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アルキル基、または $C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アシル基； $R_{11} = H, C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アルキル基、または $C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アシル基； $Y = O$ 、あるいは各々の配置において $H$ 及び $OR_{15}$ （ただし、 $R_{15} = H, C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アルキル基）、または $C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アシル基；及び $Z = C_1$ または $CF_3$ ；ただし、 $R_2$ 及び $R_3$ が、ひとまとめにしてOを表す場合には、 $R_1$ は、 $C_1 \sim C_{12}$ の直鎖状または分枝状アシル基ではなく、また、 $R_2 = R_3 = H$ の場合には、 $R_1$ は、カチオン性塩類または薬学的に許容しうるアミン類ではない。）で表される化合物を含有することを特徴とする緑内障及び高眼圧治療用の局所眼薬組成物。

【請求項2】  $R_2 = R_3 = H$ 、または $R_2$ 及び $R_3$ がひとまとめにしてOを表わし、 $X = O$ または $CH_2$ 、 $R_9 = R_{11} = H$ 、 $Y = H$ 及び $OR_{15}$ で、 $R_{15} = H$ である請求項1記載の組成物。

【請求項3】  $R_1 = H$ 、または $C_1 \sim C_{12}$ の直鎖状または分枝状アルキル基で、 $R_2$ 及び $R_3$ がひとまとめにしてOを表わす請求項2記載の組成物。

【請求項4】 式(IV)で表される化合物が、3-オキサシクロプロステノール、13, 14-ジヒドロフルプロステノール、それらの薬学的に許容しうるエステル及び塩からなる群より選択される請求項3記載の組成物。

【請求項5】  $R_1 = H$ 、または $C_1 \sim C_{12}$ の直鎖状また

## 【化1】

は分岐状アシル基で、 $R_2 = R_3 = H$ である請求項2記載の組成物。

【請求項6】 式(IV)で表される化合物が、クロプロステノール-1-オール及び13, 14-ジヒドロクロロプロステノールピバロエートからなる群より選択される請求項5記載の組成物。

【請求項7】  $R_2$ 及び $R_3$ がひとまとめにしてOを表わし、 $X = CH_2$ である請求項2記載の組成物。

【請求項8】  $R_1 = H, C_1 \sim C_6$ の直鎖状または分岐状アルキル基、カチオン性塩類、あるいは薬学的に許容しうるアミン類である請求項7記載の組成物。

【請求項9】 式(IV)で表される化合物が、クロプロステノール、フルプロステノール、それらの薬学的に許容しうるエステル及び塩からなる群より選択される請求項8記載の組成物。

【請求項10】 式(IV)で表される化合物が、クロプロステノール、その薬学的に許容しうるエステル及び塩からなる群より選択される請求項9記載の組成物。

【請求項11】 式(IV)で表される化合物が、クロプロステノールのイソプロピルエステルである請求項10記載の組成物。

【請求項12】 式(IV)で表される化合物が、フルプロステノール、その薬学的に許容しうるエステル及び塩からなる群より選択される請求項9記載の組成物。

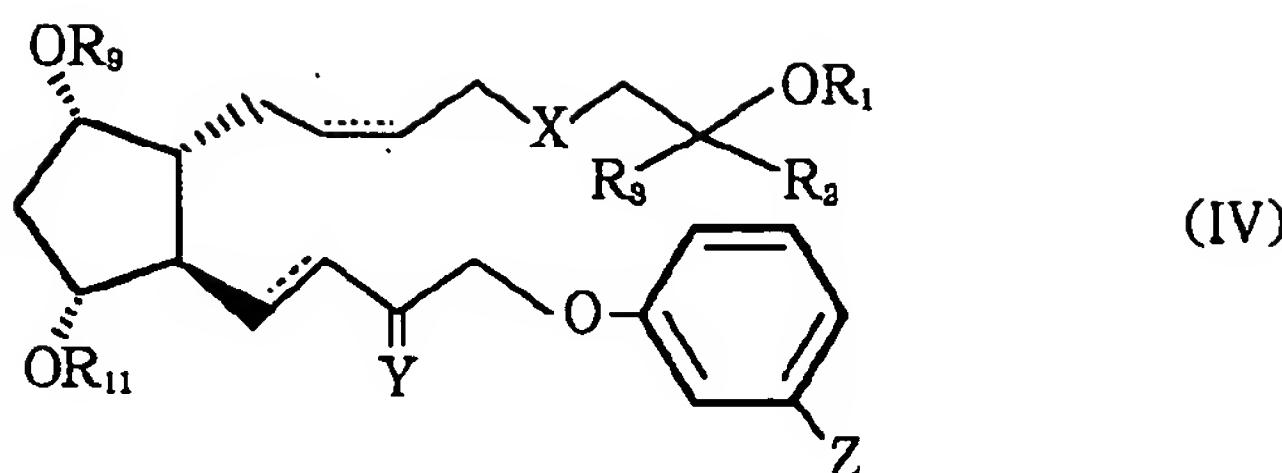
【請求項13】 式(IV)で表される化合物の濃度が、約0.00003～約3重量%である請求項1ないし12のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項14】 式(IV)で表される化合物の濃度が、約0.0003～約0.3重量%である請求項13記載の組成物。

【請求項15】 式(IV)で表される化合物の濃度が、約0.003～約0.03重量%である請求項14記載の組成物。

【請求項16】 眼科学的に許容できる担体、及び治療学的に有効量の式(IV)：

## 【化2】



〔式中、

$R_1 = H, C_1 \sim C_{12}$ の直鎖状または分岐状アルキル基、 $C_1 \sim C_{12}$ の直鎖状または分枝状アシル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、またはカチオン性塩類； $R_2, R_3 = H$ 、または $C_1 \sim C_5$ の直鎖状または分枝状アルキル基、あるいは $R_2$ 及び $R_3$ は、ひとまとめにしてOを表わしてもよい； $X = O$ 、Sまたは $CH_2$ ；実線と破線の重複部分は、アルファ鎖（上鎖）に関しては、単結合、あるいはシスまたはトランス二重結合、オメガ鎖（下鎖）に関しては、単結合またはトランス二重結合のいずれかの組み合せを表わす； $R_9 = H, C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アルキル基、または $C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アシル基； $R_{11} = H, C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アルキル基、または $C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アシル基； $Y = O$ 、あるいは各々の配置においてH及び $OR_{15}$ （ただし、 $R_{15} = H, C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アルキル基）、または $C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アシル基；及び $Z = C_1$ または $CF_3$ ；ただし、 $R_2$ 及び $R_3$ が、ひとまとめにしてOを表す場合には、 $R_1$ は、 $C_1 \sim C_{12}$ の直鎖状または分枝状アシル基ではなく、また、 $R_2 = R_3 = H$ の場合には、 $R_1$ は、カチオン性塩類ではない。さらに、下記の化合物は除かれる；シクロペンタンヘプタノール-5-シス-2-（3- $\alpha$ -ヒドロキシ-4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル）-3, 5ジヒドロキシ、[1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]。〕で表される絶対立体構造を有する化合物であって、該化合物の鏡像異性体を実質的に含有しない化合物を含有することを特徴とする緑内障及び高眼圧治療用の局所眼薬組成物。

【請求項17】 式(IV)で表される化合物が、 $R_2, R_3 =$ ひとまとめにしてOを表わす； $X = CH_2$ ；実線と破線の重複部分は、アルファ鎖（上鎖）に関しては、シス二重結合、オメガ鎖（下鎖）に関しては、トランス二重結合の組み合せを表わす； $R_9$ 及び $R_{11} = H$ ；及び $Y = OH$ が $\alpha$ 配置で、かつ、Hが $\beta$ 配置である請求項16記載の組成物。

【請求項18】 式(IV)で表される化合物が、 $Z = CF_3$ である請求項17記載の組成物。

【請求項19】  $R_2 = R_3 = H$ 、または $R_2$ 及び $R_3$ がひとまとめにしてOを表わし、 $X = O$ または $CH_2$ 、 $R_9 = R_{11} = H$ 、 $Y = H$ 及び $OR_{15}$ で、 $R_{15} = H$ である請求項

16記載の組成物。

【請求項20】  $R_1 = H, C_1 \sim C_{12}$ の直鎖状または分枝状アルキル基、またはカチオン性塩類で、 $R_2$ 及び $R_3$ がひとまとめにしてOを表わす請求項19記載の組成物。

【請求項21】 式(IV)で表される化合物が、3-オキサクロプロステノール、13, 14-ジヒドロプロステノール、及びそれらの薬学的に許容し得るエステル及び塩からなる群より選択される請求項20記載の組成物。

【請求項22】  $R_1 = H$ または $C_1 \sim C_{12}$ の直鎖状または分枝状アシル基で、 $R_2 = R_3 = H$ である請求項19記載の組成物。

【請求項23】 式(IV)で表される化合物が、ジヒドロクロプロステノールピバロエートである請求項22記載の組成物。

【請求項24】 式(IV)で表される化合物の濃度が、約0.00003～約3重量%である請求項16記載の組成物。

【請求項25】 式(IV)で表される化合物の濃度が、約0.0003～約0.3重量%である請求項24記載の組成物。

【請求項26】 式(IV)で表される化合物の濃度が、約0.003～約0.03重量%である請求項24記載の組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

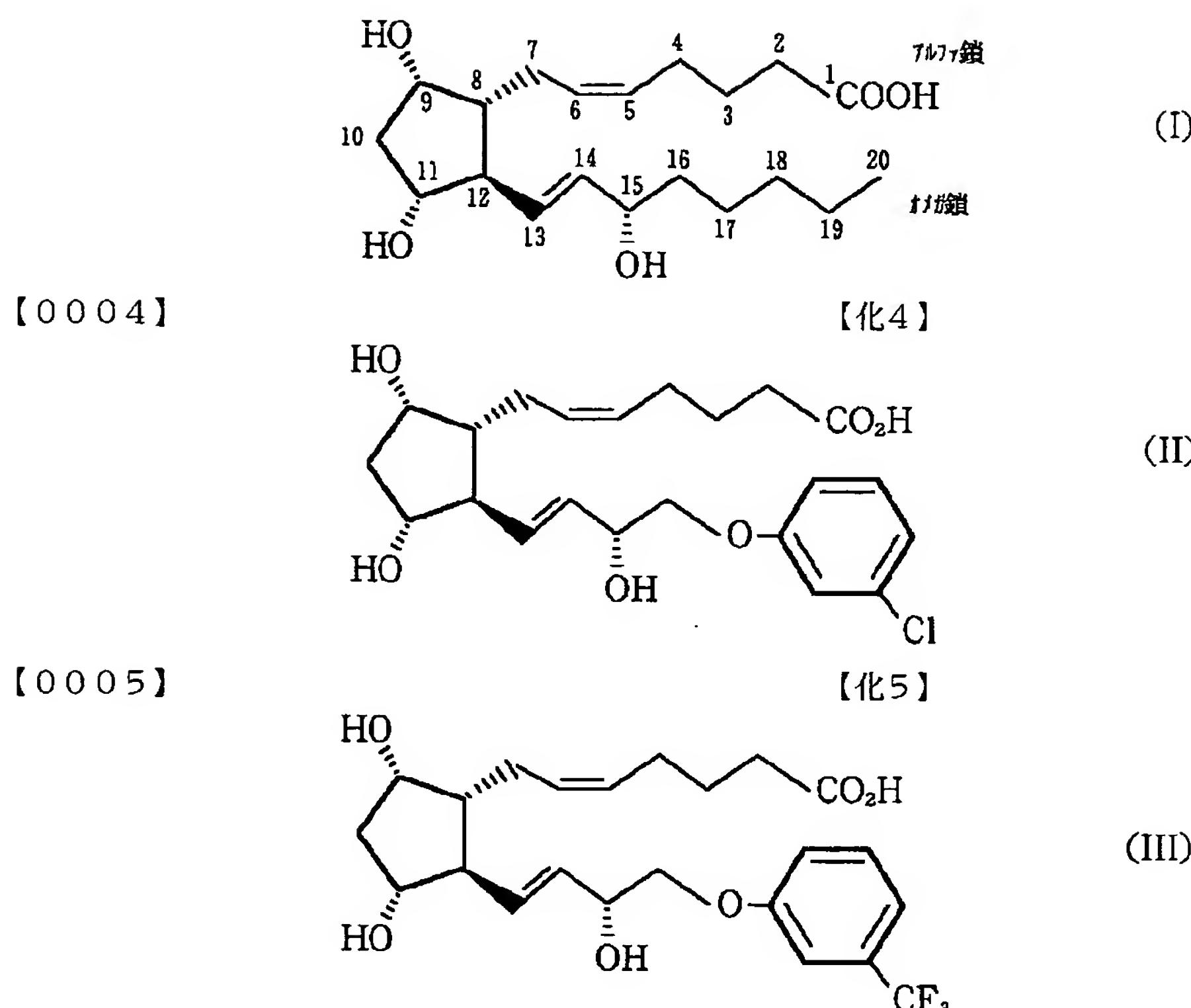
【発明の属する技術分野】本発明は、緑内障及び高眼圧の治療用局所眼薬組成物に関する。特に、本発明は、クロプロステノール、フルプロステノール、それらの類似体、及びそれらの薬学的に許容しうる塩及びエステルを用いた局所眼薬組成物に関する。

##### 【0002】

【従来の技術】クロプロステノール（cloprostenoil）及びフルプロステノール（fluprostenoil）は、共に公知の化合物であって、PGF2 $\alpha$ 、すなわち天然に産出するF-系列のプロスタグランジン（PG）の合成類似体である。PGF2 $\alpha$ （I）、クロプロステノール（II）、及びフルプロステノール（III）の構造を以下に示す。

##### 【0003】

##### 【化3】



【0004】  
 【0005】  
 【0006】クロプロステノールの化学名は、16-(3-クロロフェノキシ)-17, 18, 19, 20-テトラノルPGF $2\alpha$ である。メルクインデックス、第11版(1989)のモノグラフ第2397番(第375頁)を、クロプロステノールの製法及び公知の薬学的プロフィールを記載しているという点で、参考として本明細書に組み入れる。フルプロステノールは、16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-17, 18, 19, 20-テトラノルPGF $2\alpha$ の化学名を有している。メルクインデックス、第11版(1989)のモノグラフ第4121番(第656~657頁)を、フルプロステノールの製法及び公知の薬学的プロフィールを記載しているという点で、参考として本明細書に組み入れる。クロプロステノール及びフルプロステノールは、16-アリールオキシPG類であり、また、置換芳香族環以外に、酸素原子が下の(オメガ)鎖に組み込まれている点で、天然のPGF $2\alpha$ とは異なる。この酸素の割込みによって、エーテル官能性が生成される。

【0007】天然に産出するプロスタグランジン類は、局所的に眼に滴下した後に、眼内圧(IOP)を降下することが知られているが、炎症並びに結膜充血及び水腫によって特徴付けられる表面刺激を一般に起こす。多くの合成プロスタグランジン類が眼内圧を降下することが認められているが、そのような化合物も上記副作用を生じる。プロスタグランジンに付随する眼の副作用を克服する試みに、種々の方法が使用されている。IOP低下効果を維持しながら、望ましくない副作用を選択的に取り除くために、ストジャンシャンツ(Stjernsc

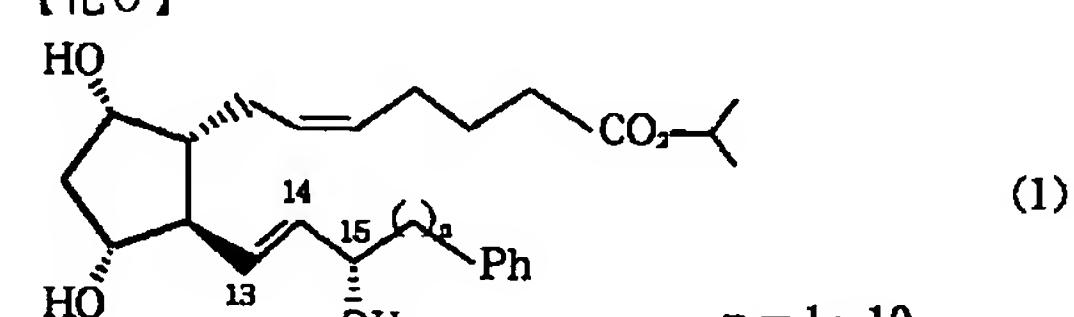
hantz)等(EP 364417A1)は、天然に産出するプロスタグランジン類の誘導体または類似体を合成した。上野等(EP 330511A2)及びホイーラー(EP 435682A2)を含めて、他の研究者らは、プロスタグランジン類を種々のサイクロデキストリン類と複合させることを試みた。

【0008】ストジャンシャンツ等の前記公報は、ある種の合成的に改質したPGF $2\alpha$ 類似体が、結膜充血の程度を下げながら、原化合物(PGF $2\alpha$ イソプロピルエステル)の強力なIOP降下効果を保持することを実証しているので、特に興味がある。この公報において、PG構造に対する改質は、オメガ鎖に対してだけであり、その鎖長は、「必要に応じて、好ましくは2個以下のヘテロ原子(O、SまたはN)によって割込まれる」4~13個の炭素原子であり、また、末端にフェニル環(置換または未置換)を有している(第3頁第44行~第4頁第7行参照)。ストジャンシャンツ等は、この定義内で以下の2つのサブクラスを例示している。

(1) 炭素だけのオメガ鎖、すなわち

【0009】

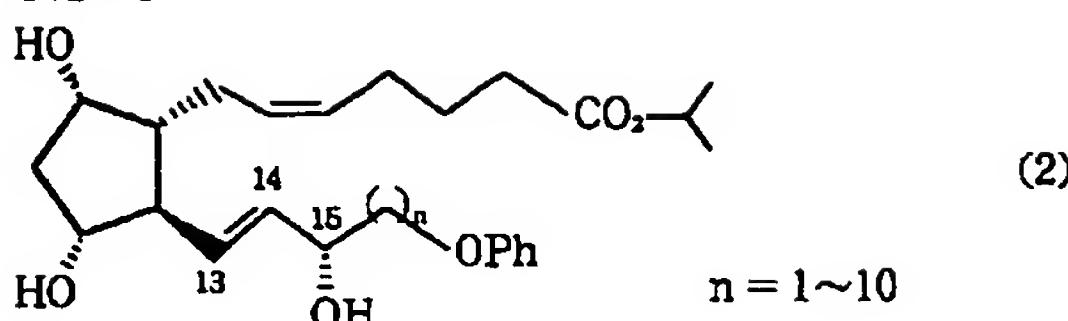
【化6】



及び(2)ヘテロ原子割込みオメガ鎖、すなわち

【0010】

## 【化7】



【0011】特に、PGF $2\alpha$ イソプロピルエステル(式(1)において、n=2)の17-フェニル-18, 19, 20-トリノル類似体は、都合の良い活性及び都合の悪い活性の優れた分離を示した。さらに、17-フェニル-18, 19, 20-トリノルPGF $2\alpha$ イソプロピルエステルの13, 14-ジヒドロ類似体は、活性のなお一層好ましい分離を示した。17-フェニルPGF $2\alpha$ 及びその13, 14-ジヒドロ同族体は、共に前者(式(1)、炭素だけのオメガ鎖)のサブクラスに属する。オメガ鎖末端にフェニル置換基を使用するさらに別の合成類似体について、鎖長伸長、鎖長縮小、及びフェニル環の置換の効果を調べた。しかしながら、そのような類似体は、好ましい製剤、13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノルPGF $2\alpha$ イソプロピルエステルより、何ら明確な治療的改善を示さなかった。

【0012】クロプロステノール及びフルプロステノールは、オメガ鎖にヘテロ原子(O)の割込みを有しているので、共に一般にストジャンシャンツ等によって式(2)に定義されたサブクラスに含まれる。しかし、どちらの化合物も、ストジャンシャンツ等によって具体的に述べられておらず、開示されているのは主として炭素だけのオメガ鎖に関してである。ストジャンシャンツ等によって開示されたヘテロ原子割込みオメガ鎖の唯一の例は、16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノルPGF $2\alpha$ イソプロピルエステルである(式(2)、n=1参照)。16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノルPGF $2\alpha$ イソプロピルエステルに関し、ストジャンシャンツ等によって示されたIOPデータ(ストジャンシャンツ等の明細書の第17頁表V参照)は、最初(投与後1~2時間)にIOPが増大し、その後、減少することを示している。さらに、この化合物は、許容しえない充血を示す(ストジャンシャンツ等の明細書の表I V第40行参照)。要するに、ストジャンシャンツ等のデータは、酸素割込みオメガ鎖のサブクラスの化合物(式(2)参照)は、許容しえない治療的プロフィールを示すことを示している。

## 【0013】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、緑内障及び高眼圧の治療用の局所眼薬組成物を提供することにある。本発明者らは、クロプロステノール、フルプロステノール、及びそれらの薬学的に許容しうる塩及びエステルが、同様のまたはより低い副作用プロフィールを有しながら、ストジャンシャンツ等の化合物類より著し

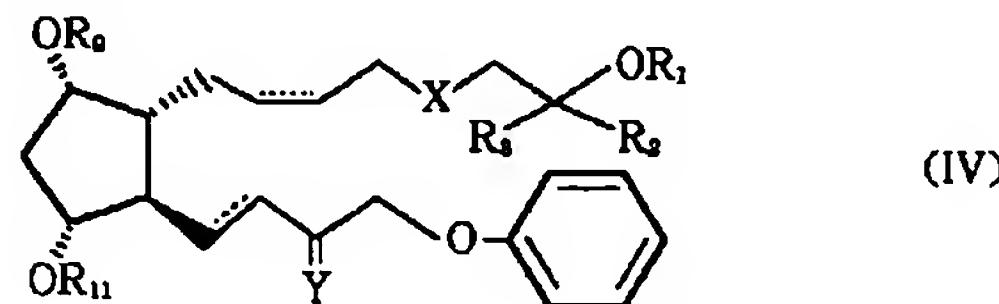
く大きなIOP降下を示すことを思いがけなくも見出した。特に、塩素原子またはトリフルオロメチル基をオメガ鎖末端のフェノキシ環のメタ位に付加すると、他の密接な関係を持つ化合物に見られる著しい副作用を生じることなく、優れたIOP降下を示す化合物が得られる。さらに、ある種の新規のクロプロステノール及びフルプロステノール類似体が緑内障及び高眼圧を治療するのに有用であることも思いがけなくも見出した。特に、これらの新規のクロプロステノール及びフルプロステノール類似体を含有する眼薬組成物を局所的に投与すると、著しいIOP降下が生じる。

## 【0014】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、治療学的に有効量の式(IV)：

## 【0015】

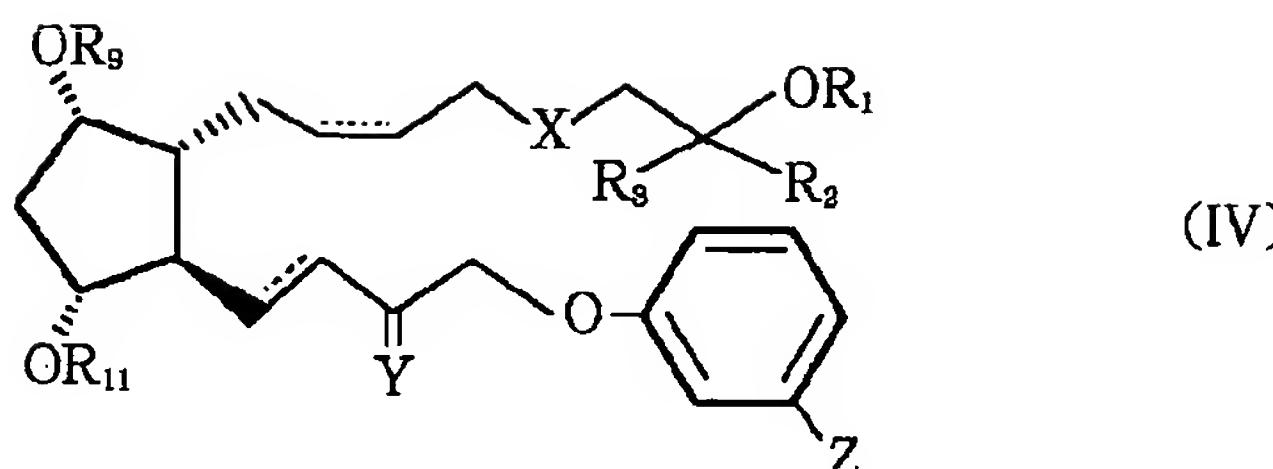
## 【化8】



【0016】〔式中、R<sub>1</sub>=H、C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>の直鎖状または分岐状アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>の直鎖状または分枝状アシル基、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル基、カチオン性塩類、または薬学的に許容しうるアミン類；R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>=H、またはC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>の直鎖状または分枝状アルキル基、あるいはR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、ひとまとめにしてOを表わしてもよい；X=O、SまたはCH<sub>2</sub>；実線と破線の重複部分は、アルファ鎖(上鎖)に関しては、単結合、あるいはシスまたはトランス二重結合、オメガ鎖(下鎖)に関しては、単結合またはトランス二重結合のいずれかの組み合せを表わす；R<sub>9</sub>=H、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>の直鎖状または分枝状アルキル基、またはC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>の直鎖状または分枝状アシル基；R<sub>11</sub>=H、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>の直鎖状または分枝状アルキル基、またはC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>の直鎖状または分枝状アシル基；Y=O、あるいは各々の配置においてH及びOR<sub>15</sub>(ただし、R<sub>15</sub>=H、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>の直鎖状または分枝状アルキル基)、またはC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>の直鎖状または分枝状アシル基；及びZ=C1またはCF<sub>3</sub>；ただし、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が、ひとまとめにしてOを表す場合には、R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>の直鎖状または分枝状アシル基ではなく、また、R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=Hの場合には、R<sub>1</sub>は、カチオン性塩類または薬学的に許容しうるアミン類ではない。〕で表される化合物を含有することを特徴とする緑内障及び高眼圧治療用の局所眼薬組成物が提供される。また、本発明によれば、眼科学的に許容できる担体、及び治療学的に有効量の式(IV)：

## 【0017】

## 【化9】



【0018】〔式中、 $R_1 = H$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ の直鎖状または分岐状アルキル基、 $C_1 \sim C_{12}$ の直鎖状または分枝状アシル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、またはカチオン性塩類； $R_2$ 、 $R_3 = H$ 、または $C_1 \sim C_5$ の直鎖状または分枝状アルキル基、あるいは $R_2$ 及び $R_3$ は、ひとまとめにして $O$ を表わしてもよい； $X = O$ 、 $S$ または $CH_2$ ；実線と破線の重複部分は、アルファ鎖（上鎖）に関しては、単結合、あるいはシスまたはトランス二重結合、オメガ鎖（下鎖）に関しては、単結合またはトランス二重結合のいずれかの組み合せを表わす； $R_9 = H$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アルキル基、または $C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アシル基； $R_{11} = H$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アルキル基、または $C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アシル基； $Y = O$ 、あるいは各々の配置において $H$ 及び $OR_{15}$ （ただし、 $R_{15} = H$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アルキル基）、または $C_1 \sim C_{10}$ の直鎖状または分枝状アシル基；及び $Z = C_1$ または $CF_3$ ；ただし、 $R_2$ 及び $R_3$ が、ひとまとめにして $O$ を表す場合には、 $R_1$ は、 $C_1 \sim C_{12}$ の直鎖状または分枝状アシル基ではなく、また、 $R_2 = R_3 = H$ の場合には、 $R_1$ は、カチオン性塩類ではない。〕

【0019】さらに、下記の化合物は除かれる；シクロペンタンヘプタノール-5-シス-2-（3- $\alpha$ ヒドロキシ-4- $m$ -クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル）-3, 5ジヒドロキシ、[1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]。〕で表される絶対立体構造を有する化合物であつて、該化合物の鏡像異性体を実質的に含有しない化合物を含有することを特徴とする緑内障及び高眼圧治療用の局所眼薬組成物が提供される。

【0020】以下、本発明を詳述する。本発明に有用な化合物は、前記一般式（IV）を有している。本発明の化合物は、遊離酸、アルカリ及びアルカリ土類金属塩、アンモニウム及びアミン塩、及びエステルを包含する。好ましい塩は、アルカリ及びアルカリ土類金属カチオン、特にナトリウム及びカリウムを含むもの、及びアミン塩、特にトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（「トロメタミン」）塩である。好ましいエステルは、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルエステル、特に直鎖状または分岐状 $C_1 \sim C_6$ アルキルエステル、特にメチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、ブチル、シクロブチル、イソブチル、 $t$ -ブチルまたはペンチルエステルである。式（IV）の特に好ましい化合物は、ナトリウム及びトロメタミン塩 [ $R = Na$ 、 $CH_3N^+ (CH_2OH)_3$ ]、及びメチル、イソプロピル、及び $t$ -ブチルエステル [ $R = CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ ] である。

【0021】アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩は、酸の形態から通例生成することができる。酸を公知の手順に従ってアルコール（例えば、 $C_1 \sim C_3$ アルキルアルコール）との通例の縮合を行うことによって、あるいは塩基の存在下にアルキル求電子試薬（例えば、 $C_1 \sim C_3$ アルキルヨージド）と反応させることによってエステルに転化することができる。同様にして、他のエステル化も、イソプロパノール、シクロプロパノール、シクロプロピルメタノール、フェニルまたはベンジルアルコールあるいはヨージド等の他の低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールまたはアリールアルキルアルコール及び/またはハライドを用いて、当業界に知られているように行うことができる。そのようなエステル化反応は、周知であるので、ここではさらに説明しない。好ましい化合物には、クロプロステノールイソプロピルエステル（表2の化合物A）、フルプロステノールイソプロピルエステル（化合物B）、クロプロステノールイソプロピルエステルの3-オキサ体（表1の化合物5）、13, 14-ジヒドロフルプロステノールイソプロピルエステル（化合物6）、クロプロステノール-1-オール（化合物7）、及び13, 14-ジヒドロフルプロステノール-1-オールビバロエート（化合物8）がある。

【0022】式（IV）の化合物は、眼内圧を降下するのに有用であり、よって緑内障の治療に有用である。投与の好ましい経路は、局所である。局所投与の用量範囲は、一般に、約0.001～約1000マイクログラム/眼（ $\mu g$ /眼）であり、好ましくは約0.01～約100 $\mu g$ /眼、最も好ましくは約0.5～10 $\mu g$ /眼である。本発明の化合物は、適当な眼薬用ビヒクルの溶液、懸濁液または乳濁液（分散液）として投与することができる。局所投与用組成物を調製するに際し、本発明の化合物は、一般に、4.5～8.0のpHで、約0.00003～約3重量%の水溶液として配合される。化合物は、好ましくは約0.0003～約0.3重量%、最も好ましくは約0.003～約0.03重量%の溶液として配合される。正確な養生は、臨床医の裁量に委ねられるけれども、得られた溶液は、1日に1～2回、それぞれの眼に1滴たらすことによって局所的に投与することが勧められる。本発明の眼薬に使用する望ましい他

の成分には、防腐剤、補助溶媒、及び粘度上昇剤がある。

【0023】抗菌防腐剤：眼薬製品は、代表的に多重投与量の形で包装されるので、使用中に微生物によって汚染されるのを防ぐため、一般に防腐剤を添加する必要がある。適切な防腐剤には、塩化ベンザルコニウム、チメロサール、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸、オナマー(Onamer)M(登録商標)、及び当業者に公知の他の薬剤がある。このような防腐剤は、代表的に約0.001～約1.0重量%の濃度で使用される。

【0024】補助溶媒：プロスタグランジン類及び特定のエステル誘導体は、代表的に水に対し限られた溶解性を有しているので、組成物に表面活性剤または他の適切な補助溶媒を必要とする場合がある。そのような補助溶媒には、ポリソルベート(Polysorbate)20、60、及び80；フルロニック(Pluronics、登録商標)F-68、F-84、及びP-103；

チロキサポール(Tyloxapol、登録商標)；クレモフォル(Cremophor、登録商標)EL、硫酸ドデシルナトリウム；グリセリン；PEG400；プロピレングリコール；シクロデキストリン類；及び当業者に公知の他の薬剤がある。このような補助溶媒は、代表的に約0.01～約2重量%の濃度で使用される。

【0025】粘度上昇剤：活性化合物の眼への吸収を増大し、製剤を調合する際の変動を低減し、製剤の懸濁液または乳濁液の物理的分離を少なくし、及び／または眼薬製剤を改善するために、単なる水溶液の粘度より高い粘度が望ましい。そのような粘度上昇剤には、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、または当業者に公知の他の薬剤がある。このような薬剤は、代表的に約0.01～約2重量%の濃度で使用される。

【0026】

【表1】

	化合物名	化合物の構造
5	3-オキサクロプロステノール イソプロピルエステル	
6	13,14-ジヒドロフルプロステノール イソプロピルエステル	
7	クロプロステノール-1-オール	
8	13,14-ジヒドロクロプロステノール -1-オールピバロエート	

## 【0027】

【実施例】以下の実施例において、次の標準略語を使用する。

g = グラム (mg = ミリグラム)  
mol = モル (mmol = ミリモル)  
mol % = モルパーセント  
mL = ミリリットル  
mmHg = 水銀柱ミリメートル  
mp = 融点

bp = 沸点

h = 時間

min = 分

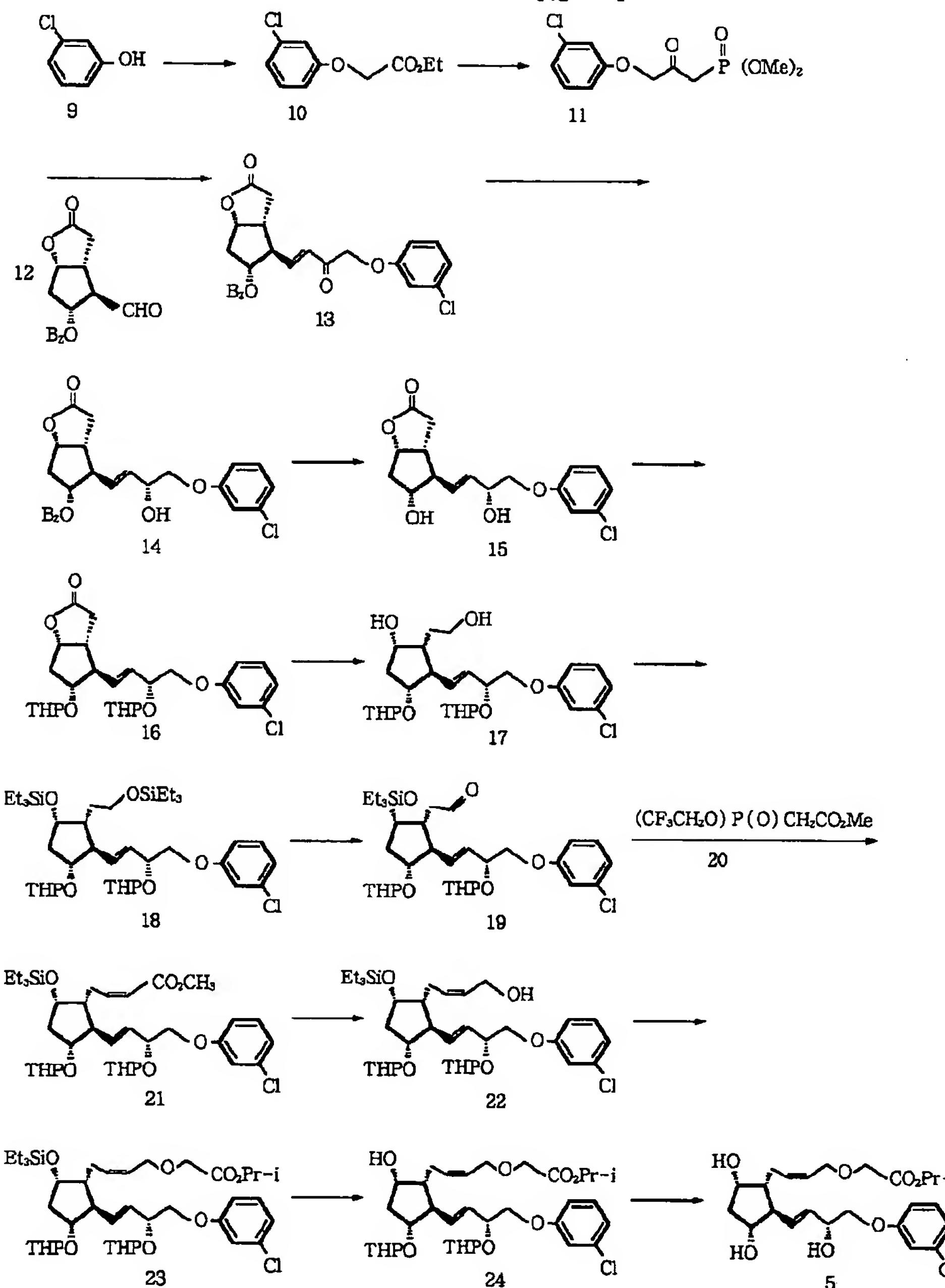
さらに、「NMR」は、核磁気共鳴分光分析を示し、そして「CIMS」は化学イオン化質量分析を示す。

## 【0028】【実施例1】

3-オキサクロプロステノール(5)の合成

## 【0029】

## 【化10】



## 【0030】A: エチル(3-クロロフェノキシ)アセテート(10)

アセトン(320mL)、75g(450mmol)のエチルブロモアセテート及び40.0g(310mmol)

1)の3-クロロフェノールと一緒に混合してから、69.8g(505mmol)の炭酸カリウムを添加した。混合物を機械的に攪拌し、そして加熱して4時間還流させた。室温に冷却した後、350mLのエチルアセ

テートに注入した。次に、これに1MのHC1400mLを過剰の発泡を避けるように注意して慎重に添加した。層を分離し、水性層をエチルアセテート(3×200mL)で繰り返し抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮し、そして得られた固体をヘキサンで再結晶化し、58g(87%)の化合物10を白色固体として得た。

【0031】mp=39~40°C。

<sup>1</sup>H-NMR δ: 7.20~7.08(m, 1H), 6.95~6.82(m, 2H), 6.75~6.70(m, 1H), 4.53(s, 2H), 4.21(q, J=7.2Hz, 2H), 1.23(t, J=7.2Hz, 3H)。

【0032】B: ジメチル[3-(3-クロロフェノキシ)-2-オキソプロピル-1]ホスホネート(11)  
-78°Cの110mLのTHF中20.6g(166mmol, 238mol 1%)のジメチルメチルホスホネートに65mL(162mmol, 232mol 1%)のヘキサンに溶解したn-BuLiの2.5M溶液を滴下した。滴下を完了した後、混合物をさらに1時間攪拌し、その後40mLのTHF中の15.0g(69.9mmol)のアリールオキシエステル10を滴下した。反応混合物を1時間攪拌し、次いで100mLの飽和NH<sub>4</sub>C1を添加することによって急冷した。混合物を200mLのNaCl/エチルアセテートの1/1混合物に注入し、層を分離し、そして水性層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮して、20.5g(100%)の化合物11を粘稠な油状物として得た。

【0033】<sup>1</sup>H-NMR δ: 7.22(t, J=8.1Hz, 1H), 7.05~6.90(m, 2H), 6.85~6.78(m, 1H), 4.72(s, 2H), 3.84(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.27(d, J=22.8Hz, 2H)。

【0034】C: (3aR, 4R, 5R, 6aS)-5-[(ベンゾイルオキシ)-4-[(E)-4-(3-クロロフェノキシ)-3-オキソ-1-ブテニル]-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラン-2-オン(13)

ホスホネート11(20.5g, 70.0mmol)、2.6g(62mmol)のLiCl及び200mLのTHFを0°Cで一緒に混合し、6.10g(60.4mmol)のNEt<sub>3</sub>を添加した。次に、50mLのCH<sub>2</sub>C1<sub>2</sub>に溶解したアルデヒド12(14.0g, 51.1mmol)を滴下した。1時間後、反応混合物を200mLの飽和NH<sub>4</sub>C1/エチルアセテートの1/1混合物に注入し、層を分離し、そして水性層をエチルアセテート(2×100mL)で抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮し、そして残留物をエチルアセテート/ヘキサン=3/2で溶離するシリカゲルクロマトグラフィで処理し、4.7g(48%)の化合物14を白色固体として得た。

2%)の化合物13を白色の結晶質固体として得た。

【0035】mp=101.0~102.0°C。

<sup>1</sup>H-NMR δ: 8.0~7.9(m, 2H), 7.62~7.52(m, 1H), 7.50~7.38(m, 2H), 7.18(t, J=8.2Hz, 1H), 7.0~6.82(m, 3H), 6.75~6.70(m, 1H), 6.54(d, J=15.1Hz, 1H), 5.32(q, J=6.2Hz, 1H), 5.12~5.05(m, 1H), 4.66(s, 2H), 3.0~2.8(m, 3H), 2.7~2.2(m, 3H)。

【0036】D: (3aR, 4R, 5R, 6aS)-5-[(ベンゾイルオキシ)-4-[(E)-4-(3R)-4-(3-クロロフェノキシ)-3-ヒドロキシ-1-ブテニル]-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラン-2-オン(14)

-23°Cの60mLのTHF中9.70g(22.0mmol)のエノン13に30mLのTHFに溶かした11.1g(34.6mmol)の(-)-B-クロロジイソピノカンフェイルボラン溶液を滴下した。4時間後、反応混合物を5mLのメタノールを滴下することによって急冷し、次いで室温に暖めた。200mLのエチルアセテート/飽和NH<sub>4</sub>C1の2/1混合物に注入した後、層を分離し、水性相をエチルアセテート(2×100mL)で抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮し、そして残留物をエチルアセテート/ヘキサン=3/2で溶離するシリカゲルクロマトグラフィで処理し、4.7g(48%)の化合物14を白色固体として得た。

【0037】mp=101.0~102.5°C。

<sup>1</sup>H-NMR δ: 8.05~7.95(m, 2H), 7.62~7.40(m, 3H), 7.18(t, J=8.0Hz, 1H), 7.0~6.92(m, 1H), 6.85(t, J=2.1Hz, 1H), 6.77~6.70(m, 1H), 5.85(d of d, J=6.2, 15.5Hz, 1H), 5.72(d of d, J=4.5, 15.5Hz, 1H), 5.30(q, J=5.8Hz, 1H), 5.12~5.04(m, 1H), 4.58~4.48(m, 1H), 3.92(d of d, J=3.5, 9.3Hz, 1H), 3.80(d of d, J=7.3, 9.4Hz, 1H), 2.9~2.2(m, 8H)。

【0038】E: (3aR, 4R, 5R, 6aS)-4-[(E)-4-(3R)-4-(3-クロロフェノキシ)-3-(テトラヒドロキビラン-2-イルオキシ)-1-ブテニル]-ヘキサヒドロ-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-2H-シクロペンタ[b]フラン-2-オン(16)

200mLのメタノール中5.1g(11.5mmol)の化合物14の混合物に1.7g(12mmol)のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を添加した。1時間後、混合物を0.5Mの

HC1 100mLに注入し、エチルアセテート(3×100mL)で抽出した。一緒にした有機層を連続的に水(2×100mL)及び飽和NaCl(2×100mL)で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮して、4.84gの粗ジオール15を得た。このものをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0039】0℃の75mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の4.85gの粗ジオール15及び2.4g(28mmol)の3,4-ジヒドロ-2H-ピランの混合物に370mg(1.9mmol)のp-トルエンスルホン酸1水和物を添加した。45分間攪拌した後、反応混合物を40mLの飽和NaNO<sub>3</sub>に注入し、層を分離し、水性相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×40mL)で抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮した。残留物をヘキサン中40%のエチルアセテートで溶離するシリカゲルクロマトグラフィで処理し、6.0g(100%)の化合物16を得た。

【0040】<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>13</sub>) δ(特異ピークのみ): 7.25-7.14(m, 1H), 6.95-6.87(m, 2H), 6.83-6.72(m, 1H), 5.8-5.4(m, 4H), 5.1-4.8(m, 2H)。

【0041】F: (13E) - (9S, 11R, 15R) - 11, 15-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-16-(3-クロロフェノキシ)-2, 3, 4, 5, 6, 17, 18, 19, 20-ノナノル-9-トリエチルシリロキシ-13-プロステナール(19)

0℃の20mLのTHF中の400mg(10.5mmol)の水素化リチウムアルミニウムの懸濁液に20mLのTHFに溶かした4.5g(8.8mmol)のラクトン16の溶液を滴下した。0℃で1時間後、混合物を100mLの氷冷した飽和NH<sub>4</sub>Cl/エチルアセテートの1/1混合物に慎重に注入した。層を分離し、水性層をエチルアセテート(2×50mL)で抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮して、4.5g(100%)のジオール17を得た。このものをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0042】トリエチルシリルクロリド(3.0g、20mmol)を4.5g(8.8mmol)の粗ジオール17、40mLのDMF、1.85g(27.0mmol)のイミダゾール及び310mg(2.5mmol)の4-(ジメチルアミノ)ピリジンの混合物に添加した。2時間後、反応混合物を100mLのエチルアセテート/飽和NH<sub>4</sub>Clの1/1混合物に注入し、層を分離した。水性層をエチルアセテート(2×25mL)で抽出した。一緒にした有機層を水(3×25mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をヘキサン中20%のエチルアセテートで溶離するシリカゲルクロマトグラフィで処理し、5.2g(80%)の化合物18を得た。

【0043】<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>13</sub>) δ(特異ピークのみ): 7.22-7.12(m, 1H), 6.95-6.88(m, 2H), 6.83-6.71(m, 1H), 5.8-5.4(m, 4H), 5.1-4.8(m, 2H), 1.0-0.85(m, 18H), 0.7-0.5(m, 12H)。

【0044】G: (13E) - (9S, 11R, 15R) - 11, 15-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-16-(3-クロロフェノキシ)-2, 3, 4, 5, 6, 17, 18, 19, 20-ノナノル-9-トリエチルシリロキシ-13-プロステナール(19)

-78℃の1.6g(12.6mmol)のオキサリルクロリド及び15mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の混合物に2mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶かした1.54g(19.7mmol)のDMSOの溶液を滴下した。10分後、8mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の4.6g(6.2mmol)のビスシラン18を滴下した。95分後、3.0g(30mmol)のNEt<sub>3</sub>を添加した。次に、混合物を室温に暖め、70mLの飽和NH<sub>4</sub>Clに注入した。溶液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×70mL)で抽出し、一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮した。残留物をヘキサン中20%のエチルアセテートで溶離するシリカゲルクロマトグラフィで処理し、2.06g(53%)の化合物19を得、並びに1.5g(26%)のビスシラン18を回収した。

【0045】<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>13</sub>) δ(特異ピークのみ): 9.78(t, J=1.4Hz, 1H), 7.22-7.12(m, 1H), 6.95-6.88(m, 2H), 6.83-6.71(m, 1H), 5.8-5.4(m, 4H), 5.1-4.8(m, 2H), 1.0-0.85(m, 18H), 0.7-0.5(m, 12H)。

【0046】H: (5Z, 13E) - (9S, 11R, 15R) - 11, 15-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-16-(3-クロロフェノキシ)-2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-9-トリエチルシリロキシ-5, 13-プロスタジエン酸メチルエステル(21)

-78℃の20mLのTHFに溶かした1.35g(4.24mmol)のホスホネート20及び2.60g(9.84mmol)の18-クラウン-6の溶液にヘキサメチルジシラザンの0.5Mトルエン溶液6.9mL(3.45mmol)を滴下した。15分間攪拌した後、20mLのTHFに溶かした1.65g(2.64mmol)のアルデヒド19の溶液を滴下した。1時間後、混合物を100mLの飽和NH<sub>4</sub>Cl/エチルアセテートの1/1混合物に注入して、層を分離し、そし

て水性層をエチルアセテート（3×30mL）で抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮した。残留物をヘキサン中20%のエチルアセテートで溶離するシリカゲルクロマトグラフィで処理し、1.135g（63%）の化合物21を得た。

【0047】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (特異ピークのみ) : 7.22-7.11 (m, 1H), 6.97-6.86 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 1H), 6.4-6.2 (m, 1H), 5.8-5.32 (m, 3H), 3.66 (s, 3H)。

【0048】I : (5Z, 13E) - (9S, 11R, 15R) - 11, 15-ビス (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) - 16 - (3-クロロフェノキシ) - 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-9-トリエチルシリロキシ-5, 13-プロスタジエン-1-オール (22)

0°Cの10mLのTHFに溶かした850mg (1.25mmol) のエステル21の溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの1.5Mトルエン溶液2.4mL (3.6mmol) を添加した。1時間後、混合物を20mLの飽和NH<sub>4</sub>Clに注入し、そしてエチルアセテート (3×20mL) で抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮して800mg (98%) の化合物22を油状物として得た。

【0049】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (特異ピークのみ) : 7.25-7.15 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.86-6.75 (m, 1H), 5.81-5.41 (m, 4H)。

【0050】J : (5Z, 13E) - (9S, 11R, 15R) - 11, 15-ビス (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) - 16 - (3-クロロフェノキシ) - 3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノル-9-トリエチルシリロキシ-5, 13-プロスタジエン酸イソプロピルエステル (23)

-78°Cの4mLのTHFに溶かした415mg (6.37mmol) のアルコール22の溶液にn-BuLiの2.5Mヘキサン溶液0.35mL (0.87mmol) を滴下した。15分後、この溶液をシリングによって2mLのTHFに溶かした195mg (1.08mmol) のイソプロピルプロモアセテートの-78°Cの溶液に移した。混合物を40分間-78°Cに保持し、一晩室温に暖め、次いで20mLの飽和NH<sub>4</sub>Cl/エチルアセテートの1/1混合物に注入した。層を分離し、そして水性層をエチルアセテート (2×10mL) で抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮し、そして残留物をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中20%のエチルアセテート) で処理し、

242mg (53%) の化合物23を油状物として得た。

【0051】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (特異ピークのみ) : 7.24-7.15 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.86-6.75 (m, 1H), 5.81-5.41 (m, 4H), 1.57 (d, J=5.7Hz, 6H)。

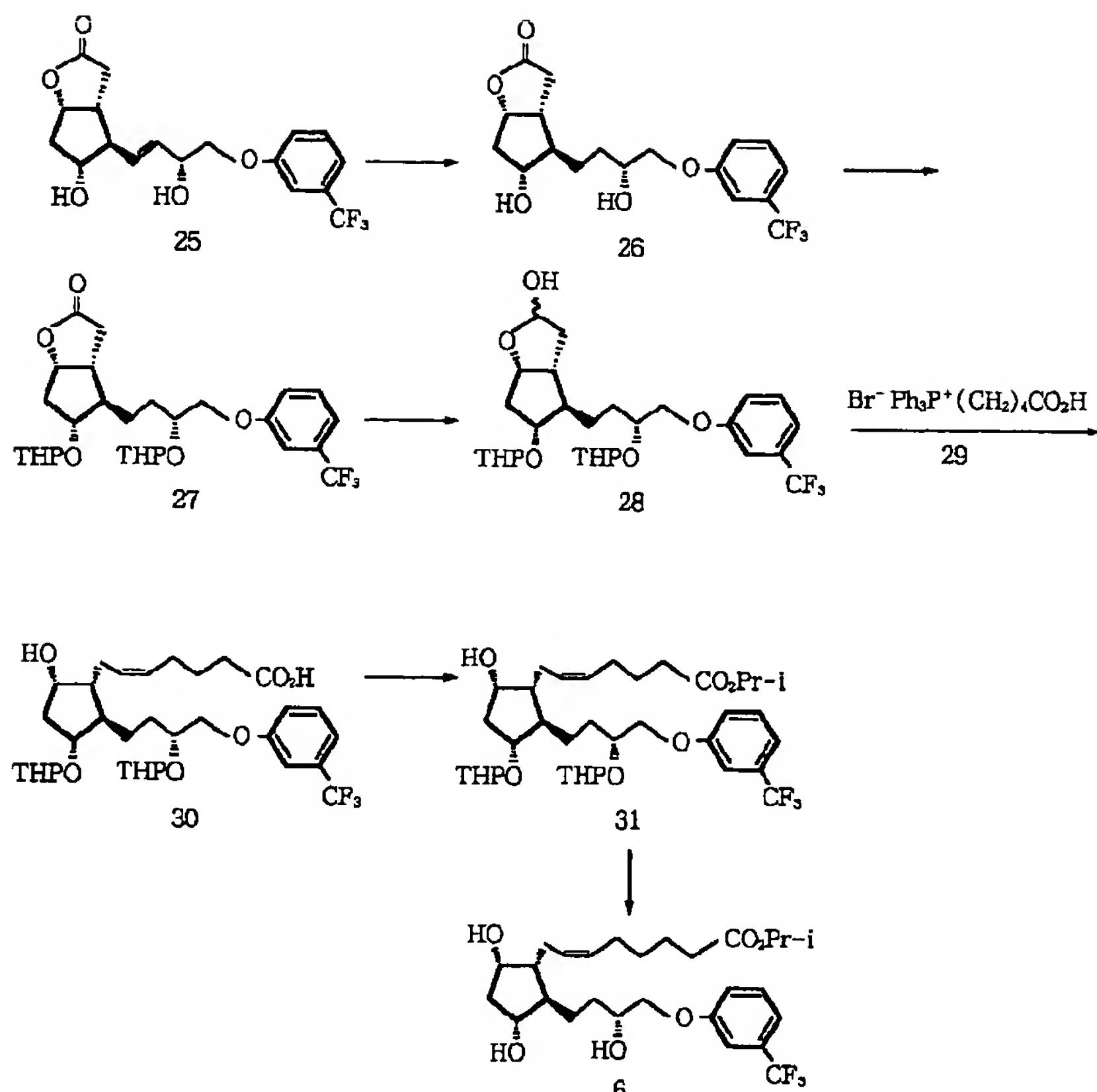
【0052】K : (5Z, 13E) - (9S, 11R, 15R) - 16 - (3-クロロフェノキシ) - 3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノル-9, 11, 15-トリヒドロキシ-5, 13-プロスタジエン酸イソプロピルエステル (5)

室温の5mLのTHFに溶かした230mg (0.32mmol) のシラン23の溶液に、THFに溶かしたBu<sub>4</sub>NFの1M溶液0.33mL (0.33mmol) を滴下した。20分後、反応混合物を4mLの飽和NH<sub>4</sub>Clに注入し、エチルアセテート (4×5mL) で抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮し、そして残留物をシリカゲルクロマトグラフィ (エチルアセテート/ヘキサン=1/1) で処理し、126mg (65%) の脱シリル化化合物24を得た。5mLのメタノール中の120mgの化合物24に、2MのHCl 0.4mLを添加した。1時間後、混合物を3mLの飽和NaHCO<sub>3</sub>に添加し、得られた混合物をエチルアセテート (3×8mL) で抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮した。次に、残留物をエチルアセテートで溶離するシリカゲルクロマトグラフィで処理し、54mg (56%) の化合物5を得た。

【0053】<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 169.92 (C), 159.26 (C), 135.13 (C), 134.95 (CH), 134.81 (C), 124.93 (CH), 121.22 (CH), 115.06 (CH), 113.08 (CH), 77.75 (C), 72.02 (CH), 71.94 (CH<sub>2</sub>), 70.76 (CH<sub>2</sub>), 68.77 (CH), 67.78 (CH<sub>2</sub>), 66.50 (CH<sub>2</sub>), 55.46 (CH), 49.93 (CH), 42.47 (CH<sub>2</sub>), 25.85 (CH<sub>2</sub>), 21.75 (CH<sub>3</sub>)。CIMS, C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>C<sub>11</sub> (MH<sup>+</sup>) に対するm/z : 理論値: 469.1993、実測値: 469.1993。

【0054】[実施例2]  
13, 14-ジヒドロフルプロステノールイソプロピルエステルの合成

【0055】  
【化11】



【0056】A: (3aR, 4R, 5R, 6aS) -ヘキサヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[(3R)-4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-3-ヒドロキシ-1-ブチル]-2H-シクロペンタ[b]フラン-2-オン(26)

20mLのメタノール中の1.2g(3.2mmol)のジオール25(ジオール25の合成については、米国特許第4,321,275号参照)及び0.05gの10%(w/w)Pd/Cの混合物を1.5時間30psiで水素添加した。セライトの薄いパッドでろ過した後、濃縮して1.2gの化合物26を無色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 7.44(m, 2H), 7.12(m, 2H), 4.95(dt, 1H), 4.15-3.80(m, 4H), 2.82(dd, J=10.8, 1H), 2.55(m, 2H), 2.3(m, 1H), 2.1-1.3(m, 6H)。

【0057】B: (3aR, 4R, 5R, 6aS) -ヘキサヒドロ-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-4-[(3R)-4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-1-ブチル]-2H-シクロペンタ[b]フラン-2-オン(27)

0°Cの100mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の1.2g(3.2mmol)のジオール26、及び0.05gのp-トルエンスルホン酸1水和物の混合物をジヒドロピラン(1.

1mL、1.2mmol)で処理し、そして溶液を0°Cで2時間攪拌した。飽和NaHCO<sub>3</sub>に注入した後、相を分離し、有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン/EtOAc=1/1)によって精製して、1.1gの化合物27を無色透明の油状物として得た。

【0058】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 8.04(dd, J=7.0, 1.6, 1H), 7.44(m, 2H), 7.12(m, 1H), 4.95(dt, 1H), 4.8(m, 1H), 4.7(m, 2H), 4.15-3.80(m, 4H), 3.5(m, 2H), 2.82(dd, J=10.8, 1H), 2.55(m, 2H), 2.3(m, 1H), 2.1-1.3(m, 6H)。

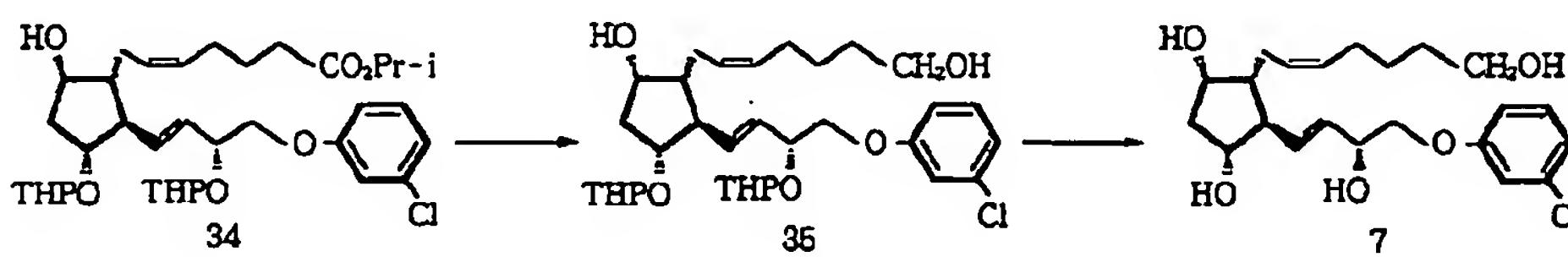
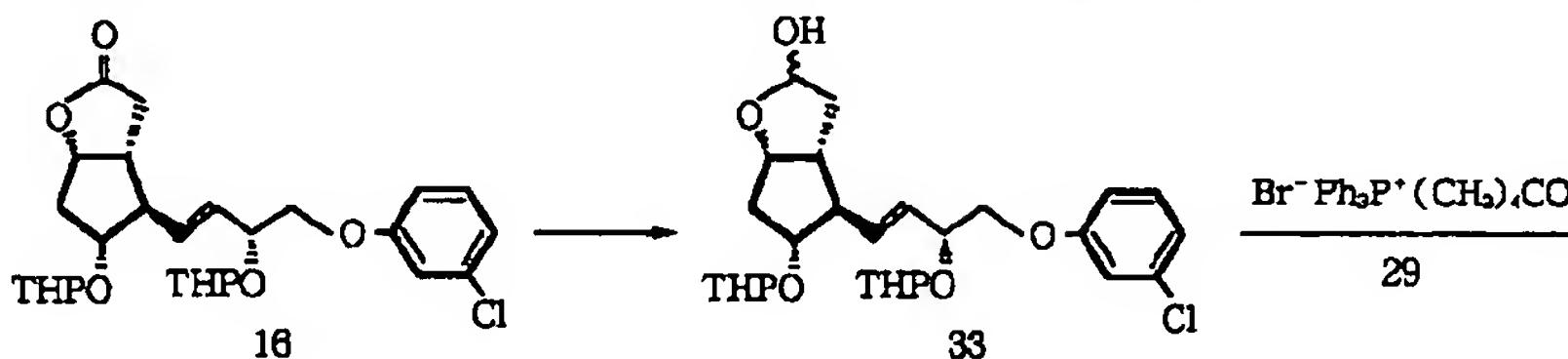
【0059】C: (5Z)-(9S, 11R, 15R)-11,15-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-9-ヒドロキシ-17,18,19,20-テトラノル-16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-5-プロステン酸イソプロピルエステル(31)  
-78°Cの100mLのTHFに溶かした2.1g(3.9mmol)の化合物27の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムの1.5Mトルエン溶液3.9mL(5.8mmol)を添加した。溶液を2時間攪拌した後、-78°Cでイソプロパノール0.4mLを引き続き添加することによって急冷し、その後23°Cで水0.4mLを添加した。揮発分を減圧下に除去し、水溶液を

$\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$  (1/1) で抽出した。有機抽出物を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、ろ過及び濃縮して、1.9 g のラクトール 28 を得た。

【0060】機械式攪拌機及び温度計を備えた 250 mL の 3 口丸底フラスコに、無水 DMSO (100 mL) 及び  $\text{NaH}$  (80% 鉛油分散液、0.48 g, 1.6 mmol) を加えた。混合物を分間 75°C (内温) に加熱し、その後 1 時間室温に放冷した。次に、ホスホニウムプロミド 29 (3.5 g, 8 mmol) を添加した。30 分間攪拌した後、50 mL の DMSO 中の 1.9 g (3.5 mmol) のラクトール 28 を添加し、得られた溶液を 2 時間 50°C に加熱し、次いで 16 時間室温に保持した。次に、溶液を 100 mL の水に注入し、そして約 2 mL の 50%  $\text{NaOH}$  を添加した。水性相をエーテル (3 × 100 mL) で抽出し、次に 10% クエン酸溶液を添加して酸性 ( $\text{pH}=5.5$ ) にし、そして  $\text{Et}_2\text{O}$  : ヘキサン (2:1) (3 × 100 mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、ろ過及び濃縮して、1.9 g の化合物 30 を無色油状物として得た。

【0061】10 mL のアセトンに溶解した 1.9 g のカルボン酸 30 に 23°C で 0.95 g (6.0 mmol) の DBU 及び 1.0 g (6.1 mmol) のイソプロピルヨージドを添加した。16 時間後、溶液を 100 mL の水に注入し、100 mL の  $\text{EtOAc}$  で抽出した。有機抽出物を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、ろ過及び濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/ $\text{EtOAc}=3/2$ ) により精製して、1.9 g のイソプロピルエステル 31 を無色の油状物として得た。

【0062】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.44 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.12 (d, 2H) 5.5-5.3 (m, 2H), 4.99 (七重線, 1H), 4.15-3.80 (m, 4H), 2.82 (dd,  $J=10.8$ , 1H), 2.55 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.1-1.3 (m, 24H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)。



【0068】A : (5Z, 13E) - (9S, 11R, 15R) - 11, 15-ビス (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) - 16 - (3-クロロフェノキシ) - 9

【0063】D : (5Z) - (9S, 11R, 15R) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-16 - (3-トリフルオロメチル) - 9, 11, 15-トリヒドロキシ-5-プロステン酸イソプロピルエステル (6)

エステル 31 (1.9 g, 2.8 mmol) を  $\text{AcOH}$  /  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  (4/2/1) の混合物 14 mL に溶解させ、溶液を 50°C に 1 時間加熱し、23°C に放冷し、 $\text{NaHCO}_3$  の飽和溶液に注入し、そして、 $\text{Et}_2\text{O}$  (2 × 100 mL) 及び  $\text{EtOAc}$  (100 mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、ろ過及び濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/ $\text{EtOAc}=1/1$ ) によって精製して、0.5 g のトリオール 6 を無色透明の油状物として得た。

【0064】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.44 (t,  $J=7.8$ , 1H), 7.12 (dd,  $J=7.8, 2.0$ , 1H), 7.12 (ddd,  $J=15.6, 7.2, 2.0$ , 2H), 5.5-5.3 (m, 2H), 4.99 (七重線,  $J=6.3$ , 1H), 4.15-3.80 (m, 4H), 3.2 (d, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.82 (dd,  $J=10.8, 1H$ ), 2.75 (d,  $J=5.9$ , 1H), 2.55 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.1-1.3 (m, 24H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)。

【0065】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 173.5, 158.7, 132.1, 131.5, 130.0, 129.5, 129.2, 123.3, 120.8, 117.7, 117.6, 111.4, 111.4, 78.6, 74.4, 72.4, 69.9, 67.6, 52.6, 51.7, 42.5, 34.0, 31.5, 29.4, 26.8, 26.6, 24.9, 21.7。

【0066】[実施例3]

クロプロステノール-1-オール (7) の合成

【0067】

【化12】

-ヒドロキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-5, 13-プロスタジエン酸イソプロピルエステル (34)

トルエン (10 mL, 15 mmol) に溶かした水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 M 溶液を -78°C の 55 mL の THF に溶かした 5.8 g (11.4 mmol) のラクトン 16 の溶液に滴下した。1 時間後、10 mL のメタノールを滴下し、混合物を -78°C で 10 分間攪拌し、その後室温に暖めた。次に、混合物を酒石酸ナトリウムカリウムの飽和水溶液/エチルアセテートの 1/1 溶液 100 mL に注入し、攪拌した。層を分離した後、水性相をエチルアセテート (2 × 40 mL) で抽出した。一緒にした有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過及び濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィ (エチルアセテート/ヘキサン = 3/2) によって精製して、4.4 g (76%) のラクトール 33 を得た。このものは次の工程に直接使用した。

【0069】 THF (50.0 mL) に溶かしたカリウム t-ブトキシドの 1 M 溶液を 0°C の 100 mL の THF 中の 12.1 g (27.3 mmol) のホスホニウム塩 29 に滴下した。30 分後、20 mL の THF に溶かした 4.4 g (8.6 mmol) のラクトン 33 の溶液を滴下し、混合物を室温で一晩攪拌した。次に、溶液をエチルアセテート/飽和 NH<sub>4</sub>Cl の 1/1 混合物 150 mL に注入した。層を分離し、水性層をエチルアセテート (2 × 100 mL) で抽出した。一緒にした有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過及び濃縮し、そして残留物を 80 mL のアセトンに再溶解した。この溶液に 6.5 g (45 mmol) の DBU、引き続き 7.3 g (43 mmol) のイソプロピルヨージドを添加した。一晩攪拌した後、反応混合物をエチルアセテート/飽和 NH<sub>4</sub>Cl の 1/1 混合物 100 mL に注入した。次に、層を分離し、水性相をエチルアセテート (2 × 100 mL) でさらに抽出した。一緒にした有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過及び濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中の 40% エチルアセテート) によって精製して、2.92 g (ラクトン 16 から 53%) のエステル 34 を得た。

【0070】 B: (5Z, 13E) - (9S, 11R,

15R) - 16 - (3-クロロフェノキシ) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-9, 11, 15-トリヒドロキシ-5, 13-プロスタジエノール (7)

10 mL の THF に溶かした 500 mg (0.79 mmol) のエステル 34 の溶液を 0°C の 20 mL の THF 中の 61 mg (1.60 mmol) の水素化リチウムアルミニウムに滴下した。40 分後、反応混合物を 15 mL の飽和 NH<sub>4</sub>Cl に注入した。次に、混合物をエチルアセテート (3 × 40 mL) で抽出した。一緒にした有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過及び濃縮して、50 mg の粗生成物 35 を得た。20 mL のメタノールに溶解した 500 mg の粗生成物 35 の溶液に、0.5 mL の 2M HCl を添加した。1 時間後、反応混合物を 20 mL の飽和 NaHCO<sub>3</sub> で冷却し、混合物をエチルアセテート (4 × 30 mL) で抽出した。一緒にした有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過及び濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (EtOAc) を行って、101 mg (エステル 34 から 31%) の化合物 7 を得た。

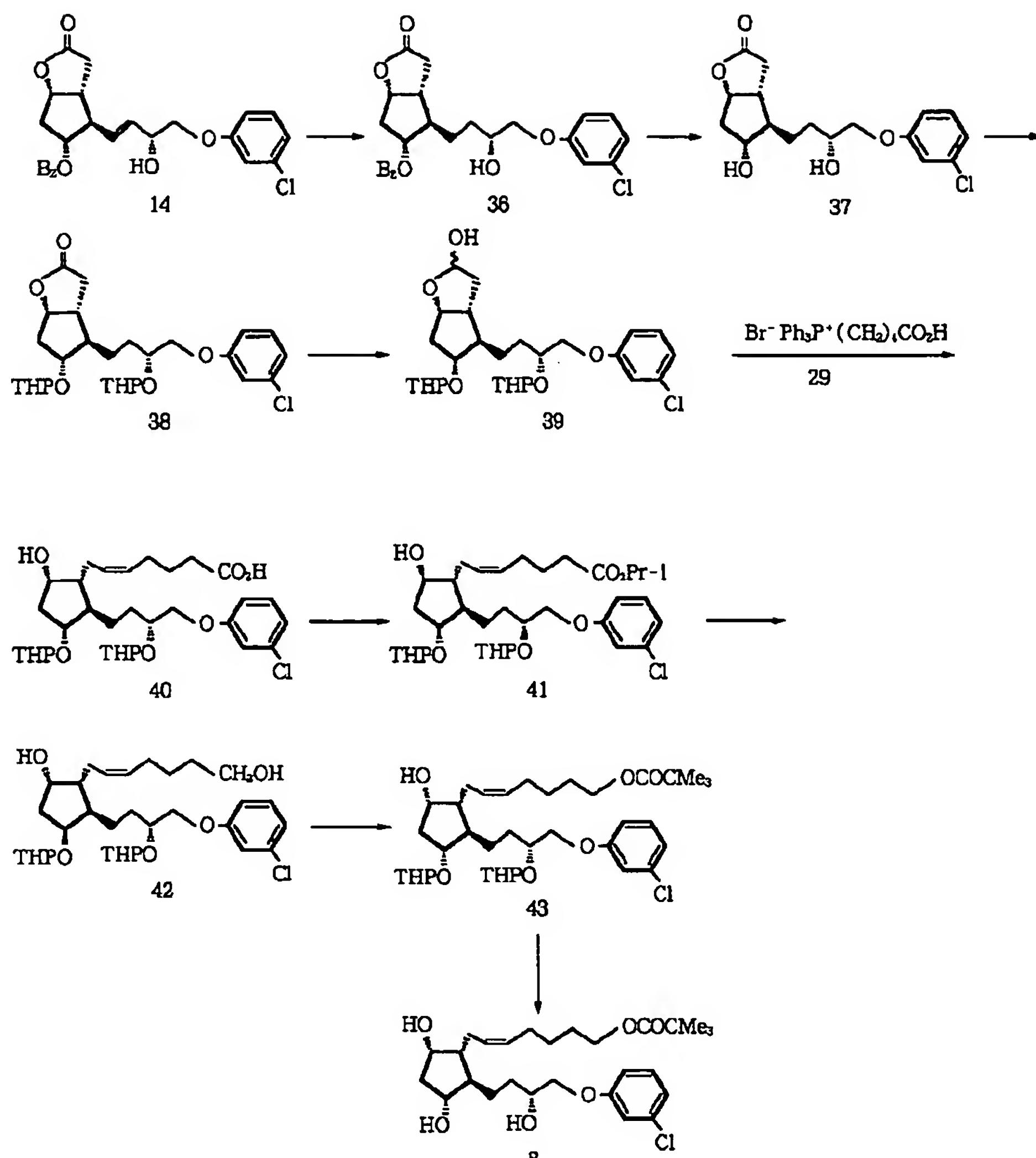
【0071】 <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 159.27 (C), 135.44 (CH), 134.82 (C), 130.64 (CH), 130.26 (CH), 128.23 (CH), 121.25 (CH), 115.07 (CH), 113.08 (CH), 77.35 (CH), 72.35 (CH), 71.90 (CH<sub>2</sub>), 70.89 (CH), 62.22 (CH<sub>2</sub>), 55.40 (CH), 49.87 (CH), 42.79 (CH<sub>2</sub>), 31.83 (CH<sub>2</sub>), 26.77 (CH<sub>2</sub>), 25.60 (CH<sub>2</sub>), 25.33 (CH<sub>2</sub>)。CIMS, C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>C<sub>11</sub> (MH<sup>+</sup>) に対する m/z : 理論値: 411.1938、実測値: 411.1938。

【0072】 [実施例4]

13, 14-ジヒドロクロロプロステノール-1-オールピバロエート (8) の合成

【0073】

【化13】



【0074】A: (3aR, 4R, 5R, 6aS) -4-[(3R)-4-(3-クロロフェノキシ)-3-ヒドロキシブチル]-ヘキサヒドロ-5-ヒドロキシ-2H-シクロペンタ[b]フラン-2-オン(37)

35mLのエチルアセテート中の2.4g(5.4mmol)の化合物14及び250mgの10% (w/w) Pd/Cの混合物を1時間40psiで水素添加した。セライトの薄いパッドでろ過した後、ろ液を蒸発して2.3g(100%)の水素化生成物36を得た。この粗ベンゾエート36を25mLのメタノールに溶解し、610mg(4.4mmol)のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を添加した。3.5時間後、混合物を100mLの水/エチルアセテート(1/1)に注入した。層を分離し、水性相をさらにエチルアセテート(2×50mL)で抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ(EtOAc)を行って、1.50g(82%)の化合物37を白色固体として得た。

【0075】mp=102.0~103.5°C.

<sup>1</sup>H-NMR δ: 7.22 (t, J=8.2Hz, 1

H), 7.0~6.94 (m, 1H), 6.91~6.88 (t, J=2.1Hz, 1H), 6.83~6.77 (m, 1H), 4.97 (dt, J=3.0, 8.3Hz, 1H), 4.12~3.91 (m, 3H), 3.82 (dd, J=7.4, 9.0Hz, 1H), 2.85 (dd, J=8.0, 16.5Hz, 1H), 2.61~1.4 (m, 11H)。

【0076】B: (3aR, 4R, 5R, 6aS) -4-[(3R)-4-(3-クロロフェノキシ)-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ブチル]-ヘキサヒドロ-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-2H-シクロペンタ[b]フラン-2-オン(38)

ジオール37(3.4g, 10mmol)、及び2.2g(26mmol)の3,4-ジヒドロ-2H-ピランを80mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、そして240mg(1.3mmol)のp-トルエンスルホン酸1水和物を0°Cで添加した。1時間後、反応混合物を50mLの飽和NaHCO<sub>3</sub>に注入し、混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×40mL)で抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>

上で乾燥し、ろ過及び濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン/エチルアセテート=1/1）で処理して、4.5g（87%）のビス-THPエーテル38を得た。

【0077】C: (5Z)- (9S, 11R, 15R)-11, 15-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-16-(3-クロロフェノキシ)-9-ヒドロキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-プロステン酸イソプロピルエステル(41)

水素化ジイソブチルアルミニウムの1.5Mトルエン溶液（1.8mL、2.7mmol）を-78℃の10mLのTHFに溶かした1.05g（2.06mmol）の化合物38の溶液に添加した。1時間後、4mLのメタノールを添加し、そして混合物を25℃に暖めながら、40mLのエチルアセテート/酒石酸カリウムナトリウム飽和水溶液（1/1）に注入した。層を分離し、水性相をさらにエチルアセテート（3×30mL）で抽出した。次に、一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ（エチルアセテート）で処理して、740mg（70%）のラクトール39を得た。

【0078】 THF（8.6mL、8.6mmol）に溶かしたカリウムt-ブトキシドの1.5M溶液を0℃で15mLのTHF及び1.92g（4.33mmol）のホスホニウム塩29の混合物に滴下した。1時間攪拌した後、5mLのTHFに溶かした740mg（1.45mmol）のラクトール39の溶液を滴下し、そして反応混合物を25℃で一晩暖めた。次に、混合物を100mLのエチルアセテート/飽和NH<sub>4</sub>Cl（1/1）に注入した。層を分離し、水性相をさらにエチルアセテート（2×70mL）で抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮して1.6gの粗酸40を得た。

【0079】 粗酸40（1.6g）を11mLのアセトンに溶解し、そして0℃に冷却してから、850mg（5.6mmol）のDBUを溶液に滴下した。得られた混合物を0℃で15分間及び25℃で30分間攪拌した後、850mg（5.0mmol）のイソプロピルヨージドを添加した。反応混合物を一晩攪拌し、100mLのエチルアセテート/飽和NH<sub>4</sub>Cl（1/1）に注入した。層を分離し、水性相をさらにエチルアセテート（2×50mL）で抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ（エチルアセテート/ヘキサン=3/2）によって精製して560mg（ラクトール39から61%）のイソプロピルエステル41を得た。

【0080】D: (5Z)- (9S, 11R, 15R)-16-(3-クロロフェノキシ)-17, 18, 19, 20-テトラノル-9, 11, 15-トリヒドロキシ-5-プロステニルピバロエート(8)

5mLのTHFに溶かした400mg（0.63mmol）のイソプロピルエステル41の溶液を0℃で5mLのTHF中35mg（0.92mmol）の水素化リチウムアルミニウムの懸濁液に滴下した。2時間後、反応混合物を50mLのエチルアセテート/飽和NaHCO<sub>3</sub>の1:1混合物に注入した。次に、層を分離し、水性相をエチルアセテート（2×2mL）で抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ（エチルアセテート）によって精製して350mg（95%）のジオール42を得た。

【0081】 塩化ピバロイル（90mg、0.75mmol）を350mg（0.60mmol）のジオール42、60mg（0.76mmol）のピジリン、22mg（0.18mmol）の4-(ジメチルアミノ)ピリジン、及び7mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の混合物に添加した。

1.5時間後、混合物を30mLの飽和NH<sub>4</sub>Cl/エチルアセテート（1/1）に注入した。次に、層を分離し、水性相をエチルアセテート（2×20mL）で抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィ（エチルアセテート/ヘキサン=3/2）によって精製して370mg（93%）のピバロエート43を得た。

【0082】 水（10滴）及び濃HCl（3滴）を5mLのメタノールに溶かした370mg（0.56mmol）のピバロエート43の溶液に添加した。一晩攪拌した後、反応混合物を20mLの飽和NaHCO<sub>3</sub>を添加することによって急冷し、混合物をエチルアセテート（3×20mL）で抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過及び濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ（エチルアセテート/ヘキサン=3/2）で処理して、165mg（59%）のトリオール8を得た。

【0083】 <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 178.77 (C), 159.27 (C), 134.80 (C), 130.20 (CH), 128.62 (C), 121.19 (CH), 114.97 (CH), 112.97 (CH), 78.50 (CH), 74.46 (CH), 72.31 (CH<sub>2</sub>), 69.86 (C), 64.16 (CH<sub>2</sub>), 52.53 (CH), 51.67 (CH), 42.50 (CH<sub>2</sub>), 31.51 (CH<sub>2</sub>), 29.40 (CH<sub>2</sub>), 28.10 (C), 27.12 (CH<sub>3</sub>), 26.77 (CH<sub>2</sub>), 26.65 (CH<sub>2</sub>), 25.77 (CH<sub>2</sub>)。CIM S, C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>O<sub>6</sub>C<sub>11</sub> (MH<sup>+</sup>)に対するm/z: 理論値: 497.2670、実測値: 497.2656。

【0084】 次の実施例5~9に詳述する研究は、以下の5種の化合物についてIOP降下活性及び副作用を比較したものである。

化合物:

A) クロプロステノールイソプロピルエステル；  
 B) フルプロステノールイソプロピルエステル；  
 C) 16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノルPGF $2\alpha$ イソプロピルエステル；  
 D) 17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF $2\alpha$ イソプロピルエステル；及び  
 E) 13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF $2\alpha$ イソプロピルエステル

(ラタノプロスト)。

これらの化合物の構造を次の表2に示す。

【0085】

【表2】

	化合物名	化合物の構造
A	クロプロステノールイソプロピルエステル	
B	フルプロステノールイソプロピルエステル	
C	16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノルPGF $2\alpha$ イソプロピルエステル	
D	17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF $2\alpha$ イソプロピルエステル	
E	13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF $2\alpha$ イソプロピルエステル	

【0086】表2において明らかなように、上記5種類の化合物は、構造がほんのわずかに異なるだけである。しかしながら、実施例5及び6は、そのようにうわべはわずかである構造の相違が、非常に異なるIOP降下効果及び充血程度を生じることを示している。

【0087】[実施例5] 化合物A～E(上記表2)を

モルモットを用いて充血に関し試験した。モルモットにおける結膜充血モデルの目的は、ヒトに結膜充血を誘発するプロスタグランジンの可能性をスクリーニングする主なる指標を提供することにある。モルモットを研究の間それぞれのかごに保持し、採点及び投薬するためにだけ取り出した。眼を蛍光照明を備えたルーベを用いて評

価し、結膜充血の採点を以下の基準に従って上部眼球結膜に関し記録した。

0=縁部及び上直筋の血管は外観的に正常

+1=縁部及び上直筋の正常に見える血管が膨大

+2=縁部の血管分枝、及び新しい血管が見える

+3=眼球結膜の開放部に新しい血管が見える

+4=眼球結膜の開放部に広範囲の赤み

0または1の得点は、充血がないことを示し、2~4の得点は、充血があることを示す(4の得点は充血が最もひどいことを示す)。主観をできるだけなくするために整数の得点だけを認めた。

【0088】プロスタグランジンの試験製剤または対照製剤のいずれかの10 $\mu$ lアリコート(a li quo t)を片方の眼に投与する前に基準線観察を行い、引き続き投与後1、2、3及び4時間で観察を行った。各群は、代表的に4匹のモルモットを含むが、1群当たり8匹までに及んだ。研究の結果を、各得点のパーセント頻度として以下の表3に、また、各用量で観察した全数に対する+2または+3の得点のパーセントとして定義する充血の発生パーセントとして図1に示す。

【0089】

【表3】

化合物 (イソプロピルエチル)	プロスタグランジンの用量												
	0.03 $\mu$ g			0.1 $\mu$ g			0.3 $\mu$ g			1.0 $\mu$ g			
	得点			得点			得点			得点			
	0	1	2	3	0	1	2	3	N*	0	1	2	3
A (イソプロピルエチル)	40	60	0	0	5	60	33	7	0	23	61	13	3
B (プロピルエチル)	17	70	13	0	6	12	88	0	0	6	17	50	4
C (16-ヒドロ-17,18,19,20-テトラ/MPGF2 $\alpha$ )	33	54	13	0	6	4	71	25	0	6	0	62	38
D (17-ヒドロ-18,19,20-トリ/MPGF2 $\alpha$ )	46	54	0	0	6	23	62	13	2	12	10	61	27
E (13,14-ヒドロ-17-ヒドロ-18,19,20-トリ/MPGF2 $\alpha$ )	80	20	0	0	5	75	25	0	0	5	40	60	0

\*試験した動物数

\*\*数字は、その得点の発生パーセントを示す。

【0090】検討：化合物C (16-フェノキシ-1

7, 18, 19, 20-テトラノルPGF2 $\alpha$ イソプロピルエチル)は、低用量で著しい充血を生じ、そして0.3及び1.0  $\mu$ gの用量で、全ての眼が1つ以上の

得点+3を得た。化合物D(17-フェニル-18, 19, 20-トリノルPGF $2\alpha$ イソプロピルエステル)は、化合物Cより生じる充血が少ないが、軽い充血しか生じない化合物E(13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノルPGF $2\alpha$ イソプロピルエステル)より著しく大きい。化合物A(クロプロステノールイソプロピルエステル)及び化合物B(フルプロステノールイソプロピルエステル)によって生じる充血は、化合物D及び化合物Eの充血の中間であるようと思われるが、この充血の程度も軽く、化合物Eによって生じる充血と見分けることができない。

【0091】[実施例6]以下に示す研究において、化合物A～E(上記表2)をカニクイザルの眼におけるIOP降下効果について試験した。この研究に使用したカニクイザルの右眼に前もってレーザー線維柱帯形成術を施し、レーザーを当てた眼に高眼圧を誘発させた。これらの動物を拘束椅子に座るように訓練し、化学的に拘束することなく実験手順に順応するように調教した。希釈プロパラカインで軽く角膜麻酔した後、IOPをニュー

マチック眼圧計で測定した。試験プロトコルは、プロスタグランジン類に対する典型的な遅い反応のために5回投薬処置養生法から成るものであった。指定された試験製剤をレーザーを当てた右眼に投与し、正常の左眼は、IOPの測定を行うが未処置のままにした。基準IOP値を試験製剤で処置する前に測定し、それからIOPを最初の投薬後1～7時間、4回目の投薬後16時間、及び5回目の投薬後1～4時間で測定した。結果を基準値±SEMからのIOPの平均降下パーセントとして以下の表4と5、及び図2と3に示す。プロスタグランジンの用量は、10μLの試験製剤を用いる各処置において含まれる化合物のマイクログラムである。表4において、同量(0.3μg)の各化合物A～EをIOP降下に関し比較した。表5において、種々の量の化合物A(0.3及び1.0μg)を種々の量の化合物E(0.3, 1.0及び3.0μg)と比較してこれらの2種類の化合物の用量反応を調べた。

【0092】

【表4】

レーザーを当てたカニクイザルのIOP降下%

化合物 (イソプロピルエステル)	基準 IOP (mmHg)	IOP降下%			
		16/4	2/5	4/5	6/5
A(クロプロステノール)	36.9	23.6±3.3	30.2±4.5	31.2±6.8	24.4±6.9
B(フルプロステノール)	41.6	18.4±5.9	31.2±3.7	30.9±3.8	26.6±3.6
C(16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノルPGF $2\alpha$ )	38.2	30.2±4.4	25.3±4.5	23.6±3.8	28.9±3.0
D(17-フェニル-18, 19, 20-トリノルPGF $2\alpha$ )	40.8	25.6±2.6	36.0±2.4	39.8±3.1	30.3±2.8
E(13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノルPGF $2\alpha$ )	39.7	7.6±2.9	3.6±2.7	7.5±2.7	8.0±3.4

【0093】

【表5】  
IOP降下%の比較

化合物	用量 (μg)	基準 IOP (mmHg)	IOP降下%			
			16/4	2/5	4/5	6/5
A*	0.3	36.9	23.6±3.3	30.2±4.5	31.2±6.8	24.4±6.9
A	1	39.6	34.8±4.5	36.7±5.8	38.7±5.9	35.8±5.1
E	0.3	39.7	7.6±2.9	3.6±2.7	7.5±2.7	8.0±3.4
E**	1	38.9	23.2±3.6	22.0±4.0	18.8±5.2	20.2±4.0
E	3	30.1	11.6±6.5	17.6±5.8	13.1±5.0	12.7±5.0

\*クロプロステノールイソプロピルエステル

\*\*13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノルPGF $2\alpha$ イソプロピルエステル

【0094】検討：表4は化合物A、B、C及びDが0.3μgの用量で同程度のIOP降下を生じるが、化合物Eは、この用量では実質的に不活性であることを示

している。表5において、1  $\mu\text{g}$ の化合物AでのIOP降下は0.3  $\mu\text{g}$ の化合物Aによって生じるIOP降下より大きく、また、これらのどちらの用量でも化合物Aに対する反応はどちらの用量の化合物Eによって生じる最大降下より大きいことが明らかである。これらの観察は、化合物A（クロプロステノールイソプロピルエステル）が化合物E（13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノルPGF $2\alpha$ イソプロピルエステル）よりIOP降下に関し効力が強く、またより大きな最大反応を生じることを示している。

【0095】[実施例7] PGF $2\alpha$ 類似体は、猫の虹彩括約筋を収縮することが知られているので、このアッセイは活性の一般に受け入れられる基準である。このため、猫の瞳孔の径を用いてPGF $2\alpha$ 類似体の活性を定義することができ、またストジャンシャンツ及びリザル[Drugs Future, 17, 第691~704頁(1992)]によって実証されているように、IOP降下能力を予測することができる。したがって、本発明の化合物を猫の瞳孔収縮に対しスクリーニングした。化合物6、7及び8のデータを以下の表6に示す。反応を領域 $_{1-5}$ 値(1~5時間の瞳孔径対時間曲線に基づく領域)として評価し、そして当量反応用量をその用量反応関係から推定する。

【0096】

【表6】

猫の瞳孔径反応

化合物	ED <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}$ )
PGF $2\alpha$ イソプロピルエステル	0.02
クロプロステノールイソプロピルエステル	0.01
6	0.2
7	0.02
8	0.06

【0097】検討：2種類の標準化合物、PGF $2\alpha$ イソプロピルエステル及びクロプロステノールイソプロピルエステルは、猫の瞳孔径に顕著な変化をきたし、それぞれ0.02及び0.01  $\mu\text{g}$ のED<sub>50</sub>値を示した。化合物7（クロプロステノール-1-オール）及び化合物8（13, 14-ジヒドロクロプロステノール-1-オールピバロエート）は、ほぼ同等の効力を示した。1

3, 14-ジヒドロフルプロステノールイソプロピルエステル（化合物6）は、効力がほぼ1オーダー低く、0.2  $\mu\text{g}$ のED<sub>50</sub>を有していた。

【0098】[実施例8] 以下に示す研究において、化合物6（上記表1）をカニクイザルの眼におけるIOP降下効果について試験した。この研究に使用したカニクイザルの右眼に、前もってレーザー線維柱帶形成術を施し、レーザーを当てた眼に高眼圧を誘発させた。これらの動物を拘束椅子に座るように訓練し、化学的に拘束することなく実験手順に順応するように調教した。希釈プロパラカインで軽く角膜麻酔した後、IOPをニューマチック眼圧計で測定した。試験プロトコルはプロスタグラニン類に対する典型的な遅い反応のために5回投薬処置養生法から成るものであった。指定された試験製剤をレーザーを当てた右眼に投与し、正常の左眼は、IOPの測定を行うが未処置のままにした。基準IOP値を試験製剤で処置する前に測定し、それからIOPを最初の投薬後1~7時間、4回目の投薬後16時間、及び5回目の投薬後1~4時間で測定した。当量反応用量(ED<sub>20</sub>)を用量反応関係から推定し、IOPの20%ピーク降下を生じる用量とした。

【0099】

【表7】

サルのIOP反応

化合物	ED <sub>20</sub> ( $\mu\text{g}$ )
PGF $2\alpha$ イソプロピルエステル	0.4
6	0.3

【0100】検討：上記表7に見ることができるよう、化合物6、すなわちフルプロステノールの13, 14-ジヒドロ類似体は、サルのIOPモデルにまったく有効であり、0.3  $\mu\text{g}$ で20%の降下を生じた。これは標準化合物、PGF $2\alpha$ イソプロピルエステルよりもさらに効力が強かった。

【0101】[実施例9] 以下の処方1~8は、眼内圧を降下するのに局所的に使用するための本発明の代表的な医薬組成物である。処方1~8はそれぞれ当業者に公知の手順にしたがって配合することができる。

【0102】

【表8】

## 処方1

成 分	量(重量%)
クロロステノールイソプロピルエスチル(表2,化合物A)	0.002
デキストラン 70	0.1
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.3
塩化カリウム	0.77
塩化カリウム	0.12
EDTA二ナトリウム(エト酸二ナトリウム)	0.05
塩化ベンザルコニウム	0.01
HCl及び/またはNaOH	pH 7.2~7.5
精製水	100%にする適量

【0103】

【表9】

## 処方2

成 分	量(重量%)
クロロステノールヒーブチルエスチル	0.01
一塩基性りん酸ナトリウム	0.05
二塩基性りん酸ナトリウム(無水物)	0.15
塩化カリウム	0.75
EDTA二ナトリウム(エト酸二ナトリウム)	0.01
塩化ベンザルコニウム	0.02
ポリカーボート 80	0.15
HCl及び/またはNaOH	pH 7.3~7.4
精製水	100%にする適量

【0104】

【表10】

## 処方3

成 分	量(重量%)
クロロステノールメチルエスチル	0.001
デキストラン 70	0.1
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5
一塩基性りん酸ナトリウム	0.05
二塩基性りん酸ナトリウム(無水物)	0.15
塩化カリウム	0.75
EDTA二ナトリウム(エト酸二ナトリウム)	0.05
塩化ベンザルコニウム	0.01
HCl及び/またはNaOH	pH 7.3~7.4
精製水	100%にする適量

【0105】

【表11】

## 処方4

成 分	量(重量%)
アルプロステル-4イソプロピルエステル(表2,化合物B)	0.003
一塩基性りん酸ナトリウム	0.05
二塩基性りん酸ナトリウム(無水物)	0.15
塩化ナトリウム	0.75
EDTA二ナトリウム(エト酸二ナトリウム)	0.05
塩化ベンザルコニウム	0.01
HCl及び/またはNaOH	pH 7.3~7.4
精製水	100%にする適量

【0106】

【表12】

## 処方5

成 分	量(重量%)
化合物5(表1)	0.002
デキストラン70	0.1
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.3
塩化ナトリウム	0.77
塩化カリウム	0.12
EDTA二ナトリウム	0.05
塩化ベンザルコニウム	0.01
HCl及び/またはNaOH	pH 7.2~7.5
精製水	100%にする適量

【0107】

【表13】

## 処方6

成 分	量(重量%)
化合物6(表1)	0.01
一塩基性りん酸ナトリウム	0.05
二塩基性りん酸ナトリウム(無水物)	0.15
塩化ナトリウム	0.75
EDTA二ナトリウム	0.01
塩化ベンザルコニウム	0.02
HCl及び/またはNaOH	pH 7.3~7.4
精製水	100%にする適量

【0108】

【表14】

## 処方7

成 分	量(重量%)
化合物7(表1)	0.001
デキストラン70	0.1
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5
一塩基性りん酸ナトリウム	0.05
二塩基性りん酸ナトリウム(無水物)	0.15
塩化ナトリウム	0.75
EDTA二ナトリウム	0.05
塩化ベンザルコニウム	0.01
NaOH及び/またはHCl	pH 7.3~7.4
精製水	100%にする適量

【0109】

【表15】

## 処方8

成 分	量(重量%)
化合物8(表1)	0.003
一塩基性りん酸ナトリウム	0.05
二塩基性りん酸ナトリウム(無水物)	0.15
塩化ナトリウム	0.75
EDTA二ナトリウム	0.05
塩化ベンザルコニウム	0.01
HCl及び/またはNaOH	pH 7.3~7.4
精製水	100%にする適量

【0110】本発明をある種の好ましい実施態様を参照して説明してきたが、本発明は、本発明の精神または本質的な特徴から逸脱することなく、他の特定の形式またはそれらの変形で実施することができることを理解すべきである。したがって、上述の実施態様は、全ての点で説明するためのものであり、限定するものではない。本発明の範囲は、詳細な説明よりはむしろ特許請求の範囲によって示される。

【0111】

【発明の効果】本発明によれば、緑内障及び高眼圧の治療に効果的な局所眼薬組成物が提供される。したがって、本発明は、これらの産業分野において有用である。

【図面の簡単な説明】

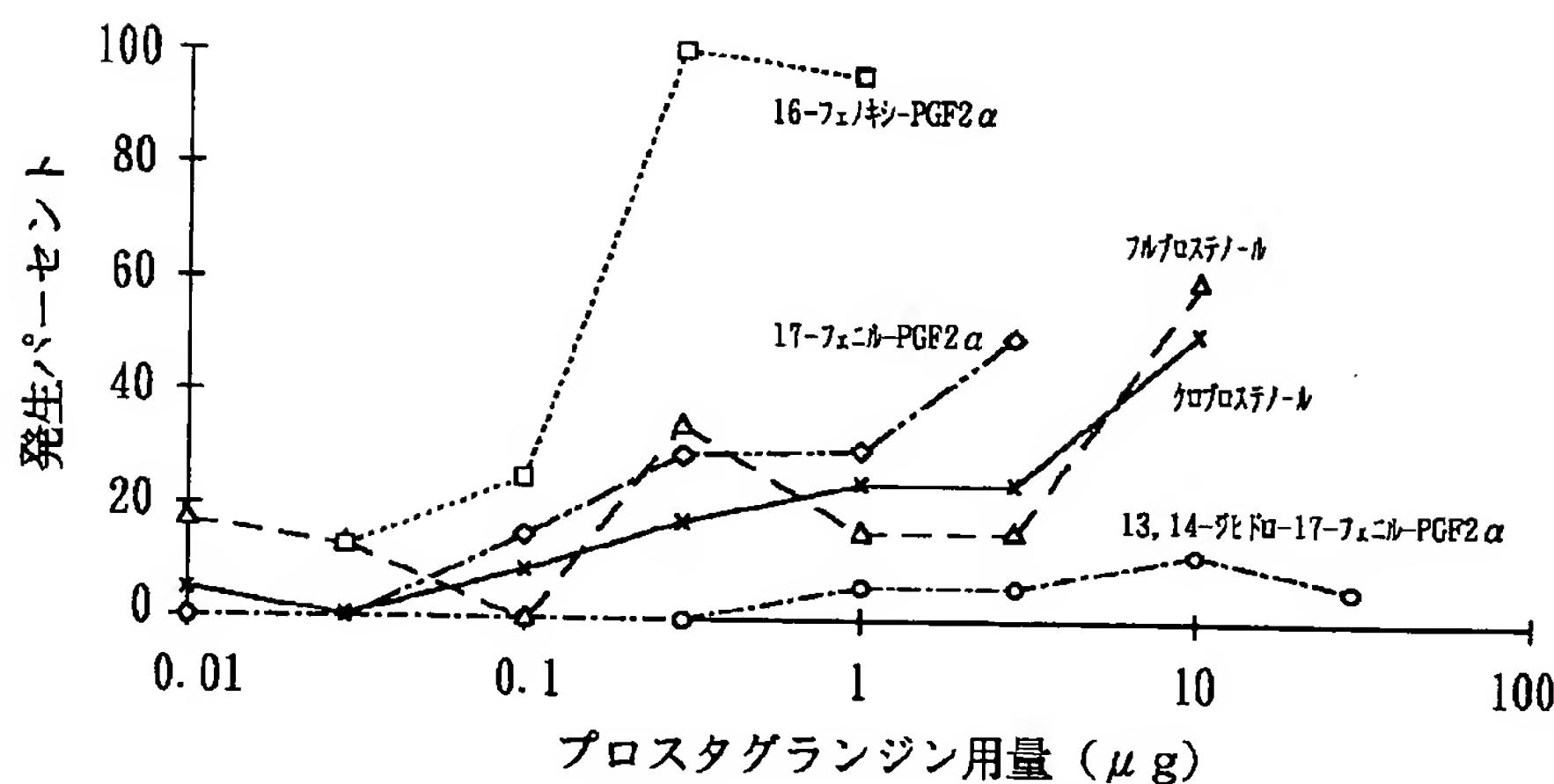
【図1】図1は、5種類の試験化合物(表2参照)の相対充血得点(累積)を示すグラフであり、そのうちの2種類は本発明の化合物である。

【図2】図2は、5種類の試験化合物(表2参照)の相対IOP降下効果を示すグラフであり、そのうちの2種類は本発明の化合物である。試験化合物の用量は、それぞれ0.3μgであった。

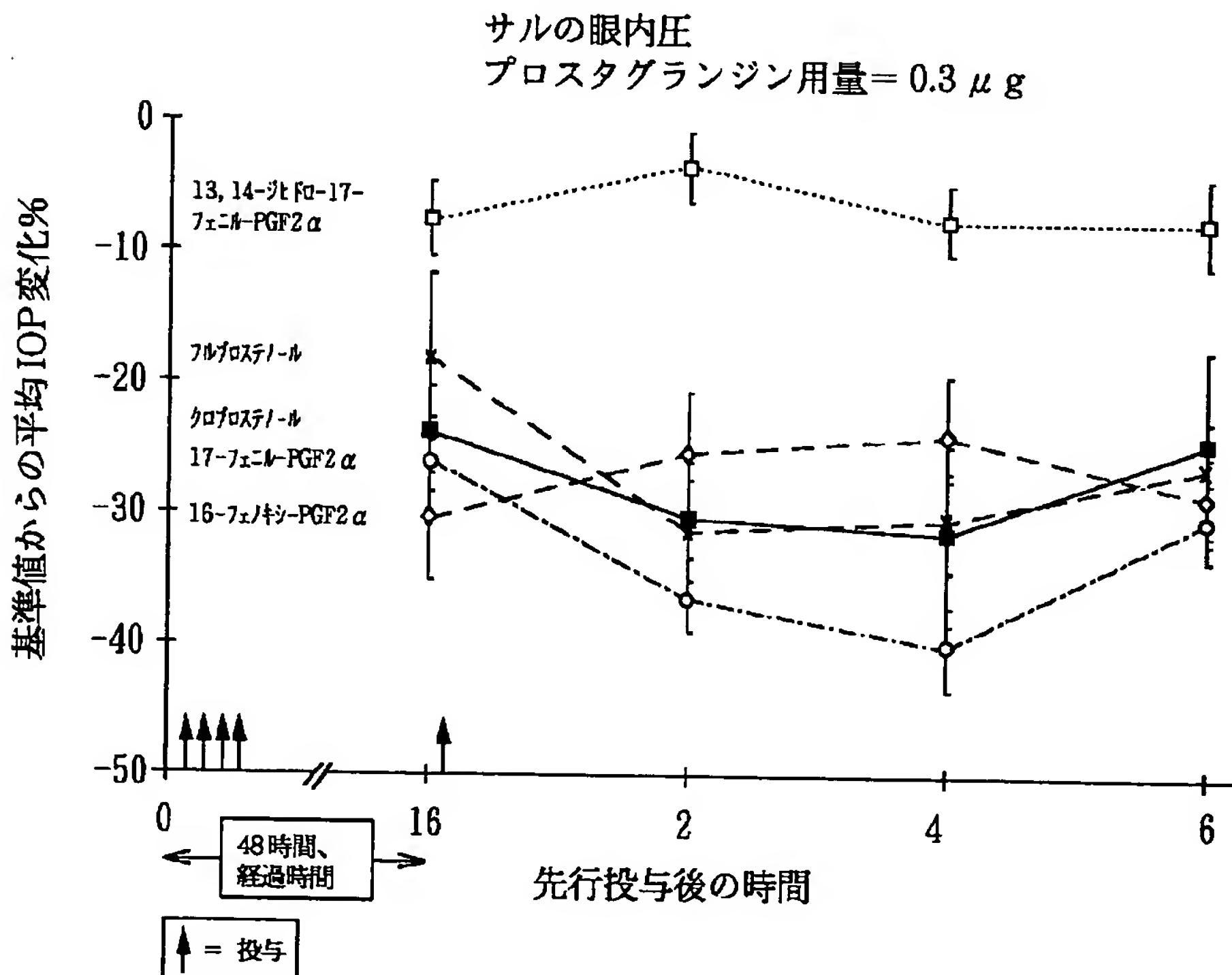
【図3】図3は、化合物A(クロプロステノールイソプロピルエステル)及び化合物E(13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF<sub>2α</sub>イソプロピルエステル)の種々の濃度での相対IOP降下効果を示す図2に類似のグラフである。

【図1】

## モルモットの結膜充血

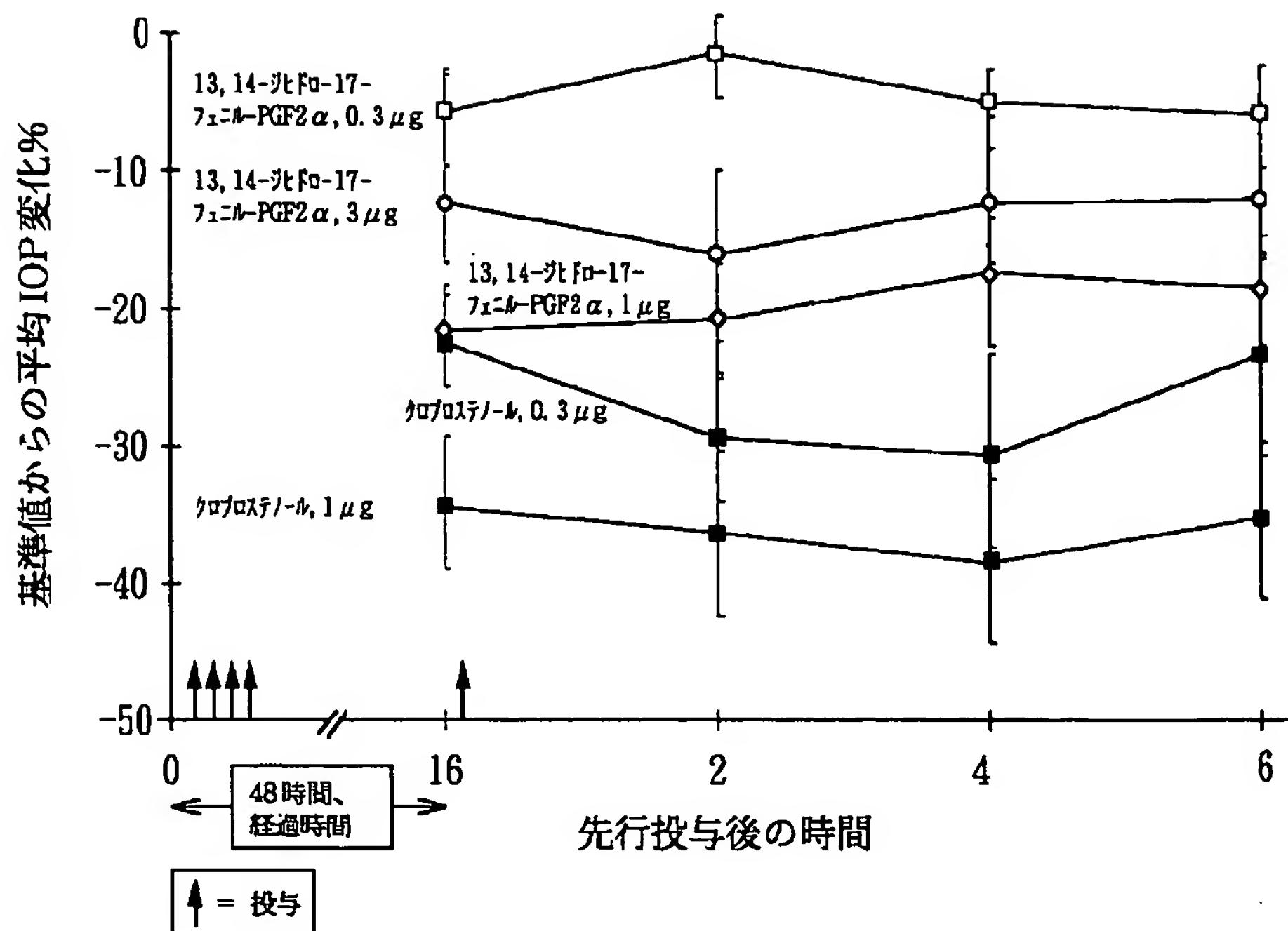


【図2】



【図3】

## サルの眼内圧



フロントページの続き

(72)発明者 ルイス デサンティス、ジュニア  
 アメリカ合衆国 76109 テキサス州、フ  
 ォート ワース、ウイントン テラス ウ  
 エスト 2316  
 (72)発明者 バーニー エル. サレー  
 アメリカ合衆国 76028 テキサス州、バ  
 ーレソン、ダイヤモンド レーン 304

(72)発明者 ピーター ジー、クリンコ  
 アメリカ合衆国 76110 テキサス州、フ  
 ォート ワース、ペンブローク ドライブ  
 2115  
 (72)発明者 ポール ダブリュー. ジンク  
 アメリカ合衆国 76133 テキサス州、フ  
 ォート ワース、ウイロー ウエイ ロー  
 ド 4129

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**